

Untersuchungen über den Einfluß von Vasodilantien auf die Blutviskosität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michaela Ott
aus Posen

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin im Klinikum Westend (Direktor: Prof. Dr. G. A. Neuhaus)

Untersuchungen über den Einfluß von Vasodilantien auf die Blutviskosität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Michaela Ott
aus Posen

Referent: Prof. Dr. G. A. N e u h a u s

Korreferent: Prof. Dr. M. S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. 6. 73

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Problemstellung	1
2. Viskosität	3
2.1 Definition	3
2.2 Physikalische Grundlagen	3
2.3 Blutviskosität	5
2.4 Methoden der Viskositätsmessung	6
2.5 Physiologische und pathophysiologische Bedeutung der Blutviskosität	9
2.6 Die Blutviskosität beeinflussende Faktoren	14
3. Eigene Untersuchungen	19
3.1 Methodik	19
3.1.1 Methodik der angewandten Viskositätsmessung	19
3.1.2 Methodik der Hämatokritmessung	22
3.2 Versuchspersonen	22
3.3 Untersuchte Substanzen bzw. Pharmaka	26
3.4 Versuchsablauf	30
4. Ergebnisse	32
4.1 Viskosität der geprüften Substanzen	32
4.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	34
5. Diskussion	60
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis	68

1. PROBLEMSTELLUNG

Durchblutungsstörungen als Folge arterieller obliterierender Gefäßerkrankungen lassen eine progrediente Zunahme erkennen. Sie sind in rund 90% der Fälle Folge einer degenerativen Arteriosklerose (WIDMER u. WAIBEL, 1965).

Zur Pathogenese der Arteriosklerose gibt es zahlreiche Theorien, aber noch keine gesicherten Erkenntnisse. In den letzten Jahren gewinnen in diesem Zusammenhang rheologische Eigenschaften des Blutes und damit Viskositätsänderungen immer mehr an Bedeutung (HESS, 1970, 1972). Durch Verminderung der Viskosität des Blutes ist eine Verbesserung der Fließeigenschaften zu erwarten, wie das für niedermolekulare Dextrane (Rheomacrodex) nachgewiesen werden konnte. 1961 war von GELIN und THOREN ein peripher durchblutungssteigernder Effekt für Rheomacrodex mitgeteilt worden. Zwei Jahre später konnte GELIN im Tierexperiment und klinisch zeigen, daß diese Dextranfraktion in der Lage ist, Erythrozytenaggregationen wieder zu lösen und die Viskosität des Blutes herabzusetzen. In welchem Umfang darüber hinaus die heute in der Therapie peripher arterieller Durchblutungsstörungen verwendeten Pharmaka die Blutviskosität beeinflussen können, ist bislang nicht untersucht worden. Das gilt speziell für die Gruppe der Vasodilantien, denen eine praktisch eminente Bedeutung zukommt.

Vasodilantien sind in der überwiegenden Zahl der Patienten mit peripher arteriellen Durchblutungsstörungen oft einzig mögliche medikamentöse Therapie. Obgleich in den letzten Jahren die Gefäßrekonstruktion an Bedeutung gewonnen hat, läßt sich eine Operation wegen der engen Indikationsbreite, der zahlreichen Kontraindikationen und der ungenügenden gefäßchirurgisch ausgerichteten Kliniken nur bei einem kleinen Prozentsatz von Patienten durchführen (HEIDRICH, 1971).

Wegen der großen praktischen Bedeutung der Vasodilantien wurde daher in der vorliegenden Arbeit in einer unabhängigen Vergleichsstudie der Einfluß von z.Zt. aktuellen gefäß-erweiternden Substanzen auf die Blutviskosität untersucht.

2. VISKOSITÄT

2.1 Definition

Die Viskosität einer Flüssigkeit ist nach NEWTON als Reibungskoeffizient definiert, der entsteht, wenn sich bei laminarer Strömung unter der Einwirkung einer Kraft in Fließrichtung (Scherkraft (dyn/cm^2)) Flüssigkeitsschichten gegeneinander verschieben. Der dabei zwischen zwei Schichten in definiertem Abstand auftretende Geschwindigkeitsgradient wird als Schergrad (sec^{-1}) bezeichnet. Die sog. apparente Viskosität ist definiert als das Momentanverhältnis

$$\text{Scherkraft zu Schergrad: } \eta = \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Schergrad}} .$$

Als Einheit der Viskosität wurde das Poise gewählt, (genannt nach dem französischen Arzt Poiseuille, der um 1820 grundlegende Untersuchungen über die Viskosität von Wasser und anderen Flüssigkeiten durchgeführt hat). Eine Flüssigkeit mit der Viskosität 1 Poise hat je 1 cm^2 Berührungsfläche zwischen zwei Schichten die Kraft von 1 dyn, wenn der Geschwindigkeitsgradient 1 cm/sec je 1 cm Schichtabstand beträgt. Da die am meisten verbreitete Flüssigkeit (Wasser) bei Zimmertemperatur (21°C) eine Viskosität von nur etwa 0,01 Poise hat, verwendet man in der Praxis das Zentipoise ($1 \text{ cp} = 0,01 \text{ p}$).

2.2 Physikalische Grundlagen

Ursache der viskösen Eigenschaften einer Flüssigkeit ist die ständige Bewegung von Molekülen und Partikeln von einer Schicht zur anderen und der damit verbundene Energieaustausch. Die jeweils schnellere Schicht ist bestrebt, die langsamere zu beschleunigen und umgekehrt. Je größer nun der Geschwindigkeitsgradient, desto größer der Energieaustausch.

Der Viskositätskoeffizient gibt den Grad an, bis zu dem ein Energieaustausch stattfindet.

Gemessen wurde die Viskosität ursprünglich in engen, zylindrischen Röhren, wobei man die Zeit bestimmte, die ein bestimmtes Volumen der untersuchten Flüssigkeit bei einem bestimmten Druckgradienten benötigte, um einen bestimmten Abschnitt der Röhre zu durchfließen. Die Viskosität läßt sich nach dem Poiseuilleschen Gesetz bestimmen. Nach Poiseuille sind folgende Beziehungen für die Viskosität einer Flüssigkeit wesentlich: 1. Die Menge einer Flüssigkeit, die bei einer gegebenen Temperatur durch eine kapillare Röhre in einer definierten Zeit strömt, ist innerhalb gewisser Grenzen dem vorhandenen Druckgefälle zwischen den Enden der Röhre proportional. 2. Bei gleichem Druck, gleicher Temperatur und gleicher Rohrlänge, ist die durchfließende Flüssigkeitsmenge der vierten Potenz des Röhrenradius proportional. 3. Bei gleichem Druck, gleicher Temperatur und gleichem Querschnitt ist die durchfließende Flüssigkeitsmenge der Röhrenlänge umgekehrt proportional. Formal ergibt sich folgende Beziehung:

$$I = \frac{\pi \times r^4}{8 \times \eta \times l} \times \Delta P$$

Darin ist

I	Stromstärke (cm ³ /sec)
r	Radius der Rohrlichtung (cm)
l	Länge des Rohres (cm)
η	Viskositätskoeffizient (dyn x sec/cm ²)
ΔP	Treibende Kraft bzw. Druckdifferenz zwischen den beiden Rohrenden (dyn/cm ²).

2.3 Blutviskosität

Blut ist eine inhomogene Flüssigkeit, da Zellen in Plasma suspendiert sind. Das Verhältnis Scherkraft zu Schergrad ist - außer bei sehr hohen Schergraden - nicht linear wie bei homogenen Flüssigkeiten (z.B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Plasma), die auch als Newtonsche Flüssigkeiten bezeichnet werden. Die Viskosität von Vollblut steigt mit abnehmendem Schergrad nahezu exponentiell an (MERILL, 1969). Diese Erscheinung wird als Strukturviskosität bezeichnet und ist charakteristisch für Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten.

Eine genaue Messung der absoluten Viskosität von Blut mit einem Viskosimeter ist sehr schwierig. Der Rohrradius mußte mit größter Genauigkeit bekannt sein. Für Flüssigkeiten, die durch zylindrische Röhren fließen, können zwar Scherkraft und Schergrad an den Wänden der Röhre berechnet werden; diese beiden Größen sind aber innerhalb der Röhre nicht von konstantem Wert und außerdem für Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten schwierig zu bestimmen. Deshalb wird die Berechnung der Viskosität von Suspensionen aus Mittelwerten von Scherkräften und Schergraden nicht der exakten Definition

$$\eta = \frac{\text{Scherkraft}}{\text{Schergrad}}$$

gerecht; der erhaltene Wert wird als "scheinbare" Viskosität bezeichnet. Praktisch sind alle in der Medizin vorgenommenen Viskositätsmessungen von Vollblut scheinbare Viskositätsmessungen.

Im Gegensatz zu der Viskosität von Vollblut, ist die Plasmaviskosität von der Schergeschwindigkeit nicht abhängig. Unter "relativer scheinbarer" Viskosität des Blutes versteht man das Verhältnis aus scheinbarer Viskosität des Vollblutes und der Viskosität des Plasmas.

2.4 Methoden der Viskositätsmessung

Bei Viskositätsmessungen *in vitro* bleiben Radius und Länge der Röhre konstant. *In vivo* können sich jedoch Anzahl und Größe der Blutgefäße unter verschiedensten physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen verändern. Um charakteristische Daten zu erhalten, müßte die Messung eigentlich am lebenden, intakten Organismus durchgeführt werden (SOMER, 1966). Schritte in dieser Richtung sind von WHITTAKER und WINTON (1933) unternommen worden, die die Viskosität beim Durchfluß in einer Hundepfote bestimmten. KURLAND (1967) führte Viskositätsmessungen in der großen Arterie eines Rattenschwanzes durch. Solche Untersuchungen sind aber in der Humanmedizin sehr schwierig durchzuführen, weshalb hier meist "in vitro" Meßmethoden angewandt werden.

Eine Mittelstellung zwischen *in vivo* und *in vitro* Messungen nimmt die "flow out" Viskosimetrie ein, die PIROFSKY (1953), GOUSIOUS und SHEARN (1959), DREIZEN (1962), FRASHER und Mitarb.(1965) und andere anwendeten. Dabei fließt das Blut durch eine in einer Armvene liegende kalibrierte Kanüle. Anwendung von Heparin erübrigt sich. FRASHER und Mitarb.(1967) und MEISELMAN (1972) maßen die Viskosität des Blutes beim Durchfluß durch einen extrakorporalen av-Shunt beim Hund mit einem Kapillarviskosimeter.

- a) Das klassische *in vitro*-Viskosimeter ist das bis 1961 überwiegend verwendete Kapillarviskosimeter. Grob gesehen entspricht seine Bauweise der eines Blutgefäßes. Das Prinzip ist die Messung der Zeit, die ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen bei einem genormten Druckgradienten benötigt, um durch einen bestimmten Abschnitt einer Glaskapillare zu fließen. Nachteile sind nach WAYLAND (1965) die nicht konstanten Schergeschwindigkeiten und möglicherweise auftretende Änderungen in der Konzentration der Erythrozyten. Weiter können keine niedrigen Schergeschwindigkeiten erzeugt werden, bei

denen nach DINTENFASS (1963), DINTENFASS und Mitarb. (1966) und WELLS (1964,2) höhere Unterschiede in der Viskosität von normalem und pathologischem Blut und Plasma zu beobachten sind. Die mit ihm erhaltenen Daten sind spezifisch für das Instrument. Vorteilhaft sind die einfache Handhabung, die niedrigen Herstellungskosten und die gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (WAYLAND, 1965). Außerdem werden nur geringe Flüssigkeitsmengen benötigt.

b) Rotationsviskosimeter

Rotationsviskosimeter bestehen entweder aus einer Platte und einem Kegel oder aus zwei zylindrischen Körpern. Diese beiden Anteile werden durch die zu messende Flüssigkeit voneinander getrennt. Indem sich der eine relativ zum andern um eine vertikale Achse dreht, wird der andere mitgedreht. Das dort entstehende Drehmoment charakterisiert die Viskosität der Flüssigkeit. Das technische Prinzip des Rotationsviskosimeters ist in verschiedenen Gerätetypen realisiert. 1961 berichteten WELLS und Mitarb. sowie GELIN (1961) über Viskositätsmessungen mit einem Brookfield-Kegel-Platte-Viskosimeter, mit dem sie genau definierte Werte von Schergeschwindigkeiten und Scherkräften erhielten und so die Scherkraftabhängigkeit der Blutviskosität zeigen konnten. Das Coaxial-Cylinder-Viskosimeter (Couette-Typ) hat ebenfalls den Vorteil von konstanten, homogenen Schergeschwindigkeiten. Außerdem können sehr niedrige Schergeschwindigkeiten erzeugt werden (kl.als 1 sec^{-1}). Nachteilig ist, daß ein relativ großer Anteil des Blutes der Luft ausgesetzt wird, so daß Denaturierung der Plasmaeiweiße die Resultate verfälschen kann, und daß die Strecke, über die geschert wird, zu kurz ist, um Ecken- und End-Effekte zu vermeiden (WAYLAND, 1965).

Schließlich kann eine Axial-Bewegung der Erythrozyten

von den Wänden weg zur Ausbildung einer dünnen Plasmaschicht an den Wänden führen und so die gemessene Viskosität beeinflussen. Man hat deshalb versucht, durch Furchen in den Meßzylinderwänden das Hinweggleiten von Flüssigkeit über sie hinweg zu verhindern (REPLOGLE und Mitarb., 1965). Das Idealziel, eine Flüssigkeit zwischen zwei ebenen parallelen Flächen zu scheren, wird sogar in diesen gut definierten Geräten nur annähernd erreicht. Für Absolutmessungen müssen auch hier verschiedene Korrekturen vorgenommen werden.

c) Kugelfallviskosität

Der dritten in vitro-Meßmethode liegt folgendes Prinzip zugrunde: Es wird der Widerstand gemessen, den eine Flüssigkeit einem durch sie hindurch bewegten Körper entgegensetzt. COPLEY (1942) arbeitete mit einem Kugelfallviskosimeter, ebenso REIS (1965), ZÄHLER (1966) und HESS (1972). Nach demselben Prinzip arbeiten das Pocchettinviskosimeter (BURGMANN, 1964; FRASHER und Mitarb., 1965), das Ultraschallviskosimeter (ROTH, 1953; REEMTSMA, 1962) und die von uns benutzte Viskosaage. Da bei Verwendung von Kugeln als Meßkörper absolute Werte von Scherkräften und Schergradienten in der Meßströmung nicht genau bekannt sind, lassen sich nur Relativwerte messen. Vom Hersteller wird das Gerät mit Flüssigkeiten bekannter Viskositäten geeicht. Die Viskosität einer unbekannten Flüssigkeit kann so im Relativverfahren bestimmt werden. Ein entscheidender Nachteil liegt in den beträchtlichen Flüssigkeitsmengen, die pro Messung benötigt werden. Vorrichtungen, die die Messung mit wesentlich geringeren Mengen ermöglichen sind zwar bekannt, bringen aber nach Angaben des Herstellers eine höhere Fehlerbreite mit sich (4%).

2.5 Physiologische und pathophysiologische Bedeutung der Blutviskosität

Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz gilt nicht uneinge -
schränkt für die Verhältnisse im menschlichen Kreislauf
(FOWLER, 1964; BOLLINGER und Mitarb., 1967). Das liegt
daran, daß in vivo nicht alle Voraussetzungen für dieses
am physikalischen Modell abgeleitete Gesetz erfüllt wer-
den. Wie schon erwähnt, haben wir es im Kreislauf nicht
mit starren Lumina und homogenen, sondern durch den Ery-
throzytengehalt mit heterogenen Flüssigkeiten zu tun.

Die Blutviskosität nimmt mit steigendem Schergrad ab und
erreicht einen konstanten niedrigen Wert bei Schergraden
über 200 sec^{-1} . Dieses Verhalten beruht auf zwei scher-
gradabhängigen Erscheinungen: der Desaggregation und De-
formation der Erythrozyten (CHIEN und Mitarb., 1967, 1)
und 2). Dabei spielt die Dispersion von Aggregaten, die
bei niedrigen Schergraden gebildet wurden, eine größere
Rolle, als die Deformation. Mit zunehmender Scherge -
schwindigkeit werden die Rouleaux allmählich kürzer; sie
werden dadurch auch flexibler (GOLDSMITH und MASON, 1967).
So können also Desaggregation und Deformation gleichzei-
tig bei steigender Schergeschwindigkeit vorkommen (CHIEN,
1970). Bei normalem Blut findet man die Erythrozyten bei
Schergraden über 200 sec^{-1} oder Scherkräften über 5 dyn/cm^2
vollkommen dispergiert (SCHMID-SCHÖNBEIN und Mitarb., 1968);
die Erythrozytendeformation hat ein Maximum erreicht
(SCHMID-SCHÖNBEIN u. WELLS, 1969). Nur unter diesen Be-
dingungen ist die Blutviskosität vom Schergrad unabhängig
(CERNY und Mitarb., 1962; CHIEN, 1970).

Um die bei in vitro Messungen gefundenen Ergebnisse auf
die Zirkulation im lebenden Organismus übertragen zu kön-
nen, ist die Kenntnis der dort herrschenden Fließbedingun-
gen unerläßlich. Im Bereich der Kapillaren sind sie noch

weitgehend unbekannt (WHITMORE, 1968; GOLDSMITH und MASON, 1968). KROEGER (1970) schreibt hier der Plasmaviskosität auf Grund des Fahraeus-Lindqvist-Effektes die größere Bedeutung zu. Diese beiden Untersucher fanden 1931, daß sich in englumigen Kapillarviskosimetern mit abnehmendem Durchmesser die Viskosität des Vollblutes progredient vermindert und beim Durchmesser von 8μ nahezu identische Werte aufweist wie die Plasmaviskosität, nämlich Werte um 1 cp.

Besondere Bedeutung kommt den rheologischen Eigenschaften des Blutes bei langsamer Strömung, also relativ niedriger mittlerer Scherkraft zu. Das ist in den kleinen Venen der Fall; dort kann die Blutströmung zeitweise zum Stillstand kommen. Recht häufig tritt das in bestimmten Venen, wie in den Beinvenen beim stehenden Menschen auf. MERILL (1969) spricht in diesem Zusammenhang von einer "stop-start nature" der Durchströmung. Durch dieses Absinken der Strömungsgeschwindigkeit in den postkapillären Venolen in den nicht-Newtonschen Bereich wird die Blutviskosität stark beeinflusst (SCHMID-SCHÖNBEIN und Mitarb., 1970). Selbst unter physiologischen Bedingungen konnte kinematographisch völlige Stase nachgewiesen werden (FULTON und LUTZ, 1957).

GILLINSON und Mitarb. (1963) konnten nachweisen, daß für ein Wiederingangkommen der Strömung ein gewisses Minimum an Kraft notwendig ist, da die Strukturviskosität beeinflusst werden muß, d.h. es muß eine Dispersion der Erythrozyten bewirkt werden (MERILL und Mitarb., 1965, 3). Diese "Fließgrenzspannung" genannte Kraft ist eine Funktion der Fibrinogenkonzentration (COPLEY, 1942; DINTENFASS, 1962, 1), 1964, 3); MERILL und Mitarb., 1963; WELLS und Mitarbeiter, 1962, 1964). Das wird verständlich, wenn man bedenkt, daß von den Plasmaeiweißkörpern das Fibrinogen den ausgeprägtesten Effekt auf die Erythrozytenaggregation hat (MERILL und Mitarb., 1963, 1966, 1969; MERILL, 1969). Theoretisch kann die Fließgrenzspannung durch Verminderung des lokalen Hämatokrit und der lokalen Fibri-

nogenkonzentration gesenkt werden. Die Größe dieser Kraft wird von MERILL 1969 für Normalblut mit $0,04 \text{ dyn/cm}^2$ angegeben.

Es ist also für die Beseitigung der Stase ein ausreichender arteriolo-venöser Druckgradient erforderlich. Wegen des dadurch bedingten Druckabfalles kann er nicht voll strömungswirksam werden. Fließschubspannung und Viskositätsverhalten bei Prästase müssen daher als wichtige Regulatoren der Größe des kapillar-venösen Ausflußwiderstandes und des lokalen strömungswirksamen Druckgradienten angesehen werden. SCHMID-SCHÖNBEIN und Mitarb. (1970) schreiben der Erythrozytenaggregation eine hämodynamische Wirkung vor allem in den Venolen mit einer Behinderung des Ausstroms aus den Kapillaren zu. Von einer Senkung der Viskosität mit konsekutiver Verminderung der lokalen Fließschubspannung ist ein Ansteigen der Perfusion innerhalb der Mikrozirkulation zu erwarten.

Im arteriellen Strömungsbereich kann die Blutviskosität als entscheidender Faktor für den Strömungswiderstand unter physiologischen Verhältnissen vernachlässigt werden (BURTON, 1962; TAYLOR, 1968; WETTERER und KENNER, 1968). Gewöhnlich herrschen in Arterien und Arteriolen so hohe Fließgeschwindigkeiten, daß die mittlere Scherkraft in den Gefäßen eine Newtonsche Strömung des Blutes erlaubt. Die Erythrozyten strömen völlig dispergiert unter Profilabflachung und in Ausrichtung ihres Längsdurchmessers in Fließrichtung (SCHMID-SCHÖNBEIN und WELLS, 1969). So herrscht der geringste Reibungswiderstand zwischen den einzelnen Flüssigkeitsschichten; die Blutviskosität ist, unabhängig von der momentanen Strömungsgeschwindigkeit, als Funktion von Hämatokrit, Plasmaviskosität und Erythrozytenflexibilität (SCHMID-SCHÖNBEIN und WELLS, 1969) konstant. MERILL (1969) weist aber auf die Wichtigkeit weiterer Untersuchungen hin und legt dar, daß die Verhältnisse im ar-

teriellen Bereich nicht so einfacher Natur seien: Bei Turbulenz, bei einem Verschuß, bei einer Gefäßaufzweigung usw. kann es zu einem schnellen Wechsel von Scherkräften, zu einer Verminderung der vorwärtstreibenden Fließkraft und zu einer Verminderung des Durchmischungsgrades kommen. Die mangelhafte Durchmischung wird durch die Erythrozyten-Erythrozyten-Wechselwirkung (über Fibrinogen) noch begünstigt. Besonders in Gebieten, in denen verschiedengerichtete Strömungen auftreten, wie z.B. nach einer Arterienaufzweigung. Aber auch in großen Arterien kann das vorkommen, indem ein Rückfluß axial und ein Vorwärtsfließen in Wandnähe stattfindet kurz vor der Systole als Folge der Beziehung zwischen elastischer Deformation der Arterienwand und der Druckwelle. So kann es im arteriellen Teil doch zu veränderten Fließbedingungen kommen, die eine Newtonsche Strömung des Blutes nicht zulassen.

Große Bedeutung kann den rheologischen Eigenschaften des Blutes im letzten Abschnitt des arteriellen Gefäßnetzes (präkapilläre Sphinkter) zukommen, da dort, bei einem Gefäßdurchmesser von der Größenordnung weniger Erythrozyten Wechselbeziehungen zwischen den durchfließenden Erythrozyten besonders stark zur Geltung kommen können. Hat ein Sphinkter einmal den Fluß zum Stillstand gebracht, so muß zum Wiederingangkommen das Erythrozytennetzwerk aufgelöst werden, von dessen Kohäsionskraft die Fließgrenzspannung abhängt.

Durch die besonderen Fließeigenschaften des Blutes kommt es leichter zu einem Stillstand des Flusses, zu einem erschwerten Beginn des Flusses und vermehrtem Aufwand von Energie bei langsamem Fluß, als wenn es sich um eine einfache, zellfreie, kleinmolekulare Flüssigkeit immer gleicher Viskosität handelt. Diese Effekte werden durch erhöhte Hämatokritwerte und erhöhte Fibrinogenkonzentrationen verstärkt (REPLOGLE und Mitarb., 1967).

Auf der Grundlage dieser Tatsachen hat HESS 1970 versucht, die Pathogenese arterieller Durchblutungsstörungen mit einer Störung der Viskositäts-Regulation zu erklären. Als Initialereignis wird ein Instabilwerden der Thrombozyten mit einer Steigerung der Viskosität des Blutes bis zur Stase und der Möglichkeit des Adhärenzwerdens von Blutplättchen am Endothel angenommen. Verschiedene endogene oder exogene Noxen können dieses Ereignis auslösen. Das Schicksal solcher Adhäsionen hängt nach HESS von der Stärke, Dauer und Frequenz der Reize und von den Gegenmaßnahmen ab, die der Organismus bereitstellt. Sie können wieder abgelöst werden, spurlos in die Intima integriert werden, aber auch als wandständige Thromben zu Stenosen führen oder bis zum vollständig obturierenden Gerinnungsthrombus anwachsen.

Auch DINTENFASS und Mitarb. (1966) postulierten eine erhöhte Viskosität, die verschiedenen Krankheiten vorausginge. Sie fanden in Übereinstimmung mit MAYER (1964) und EISENBERG (1964) bei hohen Schergraden, besonders ausgeprägt aber bei niedrigen Schergraden, eine deutlich höhere Blutviskosität bei Patienten, die an einem Herzinfarkt oder an arteriellen Durchblutungsstörungen litten, als bei gesunden Personen. DINTENFASS vermutet als Ursache eine erhöhte Erythrozytenaggregation, die verursacht werden kann durch erhöhten Lipid- oder Fibrinogengehalt (WELLS, 1964, 2), MERILL und Mitarb., 1963, 1964), Änderungen der Oberflächeneigenschaften der Erythrozyten (SACHTLEBEN und RUTHENSTROTH-BAUER, 1961) oder durch die Gegenwart von Toxinen (KNISELY und Mitarb., 1964). Über einen zeitweisen Verschluss der Arteriolen, lokale Stase, Hypoxie und lokale Änderung im Blut-pH komme es zu erhöhter lokaler Blutviskosität. Diese führe zu erniedrigter Fließgeschwindigkeit und da hierbei eine erhöhte Neigung zur Erythrozytenaggregation besteht, ist der Kreis geschlossen. Außer durch die erhöhte Erythrozytenaggregation könne die erhöhte Blutviskosität bei verschiedenen Krankheiten, den "high blood viscosity syndromes" (DINTENFASS, 1966), durch folgende

drei Faktoren beeinflusst werden:

1. Erhöhte innere Rigidität der Blutkörperchen,
2. erhöhte Konzentration der Blutkörperchen,
3. erhöhtes Molekulargewicht oder Konzentration der Plasmabestandteile oder beides.

Die starke Aggregation der Erythrozyten komme bei niedrigen Schergeschwindigkeiten zum Tragen, die anderen Faktoren jedoch bei relativ höheren Schergeschwindigkeiten. Aus Tab.1 (S.15) sind die Krankheitsbilder zu ersehen, bei denen eine erhöhte Viskosität gefunden wurde.

Eine Viskositätssenkung wurde bei Anämie (MERILL,1969) und bei Afibrinogenämie (MERILL und Mitarb.,1969) gefunden.

2.6 Die Blutviskosität beeinflussende Faktoren

Fast jede der physiologischen Eigenschaften der Erythrozyten kann die scheinbare Viskosität des Vollblutes verändern. Nach CHIEN (1972) und CHIEN und Mitarb.(1971, 1)) kommt folgenden drei Faktoren besondere Bedeutung zu: Erythrozytendeformierbarkeit, Erythrozytenaggregation und Erythrozytenkonzentration.

Wesentlich ist die Deformierbarkeit der Erythrozyten. Sie bewirkt eine Abnahme der Blutviskosität bei ansteigenden Schergeschwindigkeiten (CHIEN und Mitarb.,1967, 1). Die deformierten Erythrozyten richten ihre Achse in Fließrichtung aus (SCHMID-SCHÖNBEIN und WELLS,1969; GOLDSMITH, 1968). Das hat eine Abnahme des viskösen Widerstandes zur Folge. Die Deformierbarkeit der Erythrozyten wird sowohl von der Verformbarkeit der Erythrozytenmembran als auch von der inneren Viskosität der Erythrozyten beeinflusst (CHIEN und Mitarb.,1970, 2), DINTENFASS,1962, 2)). Die Verformbarkeit der Erythrozytenmembran wird wiederum durch die Oberflächen-Volumen-Relation und die Dehnbarkeit der Mem-

Krankheitsbild	Autoren
1. Koronarverschluß und Myokardinfarkt	Kellogg, 1960 Bursh, 1962 Eisenberg, 1964 Mayer, 1964 Müller, 1964 Rosenblatt u.M. 1964 Dintenfass u.M. 1966 Pedersen 1967 Ditzel u.M. 1968 Dintenfass, 1962, 1) 1963, 1964, 3) 1969
2. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen	Wells, 1964, 2) Pringle u.M., 1965 Dintenfass u.M. 1966
3. Zerebrale Durchblutungsstörungen	Swank, 1959
4. Venenthrombosen	Dintenfass u.M. 1966
5. Schockzustände (nach Traumen, Blutverlusten, Operationen und Verbrennungen)	Gelin, 1959 1961 Dintenfass 1962, 2) Bergentz u.M., 1963 Wells, 1964, 2) Wells u.M., 1964
6. Polyzythämie	Richardson, 1959 Guyton, 1961 Segel, 1966 Uslenghi, 1967 Merill, 1969 Lewis, 1972 Walker, 1972
7. Sichelzellanämie und andere hämolytische Anämien	Dintenfass, 1964, 2) Diggs, 1965
8. Makroglobulinämien	Harders, 1958 Wells, 1964, 2) Merill, 1969
9. Akute Leukämie	Dintenfass, 1965
10. Diabetes mellitus	Ditzel, 1955 Ditzel u. Moinat, 1959 Skovborg u.M., 1966

Tab.1: Krankheitsbilder mit erhöhter Blutviskosität

bran bestimmt, die von der chemischen Zusammensetzung und dem Gehalt an Metaboliten der Membran abhängt. Die innere Viskosität ist von der Konzentration und den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Hämoglobins abhängig.

Eine Erythrozytenaggregation kommt durch Brückenbildung von Makromolekülen und Erythrozytenoberflächen bei niedrigen Schergraden zustande (CHIEN und Mitarb., 1971, 2). Die Tendenz zur Aggregation wird verstärkt durch eine hohe Erythrozytendeformierbarkeit (die notwendige Fläche für Eiweiß-Brückenbildung ist größer), durch geringe Oberflächenladung (geringe elektrische Abstoßung bei dichter Anordnung der Erythrozyten) und durch die Zellgröße (Abnahme der Brown'schen Bewegung).

Die Beziehung zwischen Hämatokrit und Blutviskosität wurde in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen (WELLS und MERRILL, 1961, 1962; DINTENFASS, 1962, 2), 1964, 1), ERSLEV und ATWATER, 1963, STRUMIA und PHILLIPS, 1963). Bei hohen Schergraden fand sich eine nahezu lineare Abhängigkeit der Viskosität vom Hämatokrit bei Werten unter 40-50%, jedoch ein exponentielles Ansteigen der Blutviskosität bei höheren Hämatokritwerten. Dabei nimmt auch die Wechselwirkung zwischen den Zellen zu. Wenn Erythrozyten dicht beieinander liegen, ist die Deformation überwiegend bestimmend für die Blutviskosität. Bei mittleren Hämatokritwerten, wenn das von Erythrozyten und das von der Flüssigkeit eingenommene Volumen annähernd gleich ist, treten eher Zell-Eiweiß-Wechselwirkungen und Erythrozytenaggregation auf. Daher wechseln sich Erythrozytenaggregation und Deformation je nach Zellkonzentration ab.

Letztlich spielt auch die Form der Erythrozytenaggregate und der deformierten Erythrozyten eine wichtige Rolle in der Beeinflussung der scheinbaren Blutviskosität. Die Erythrozytengröße ist nicht von solch großer Bedeutung (STRUMIA und PHILLIPS, 1963). Alle Faktoren, die Größe und Form

der Erythrozyten beeinflussen, wie Osmolalität und pH (WELLS und Mitarb., 1963) können die Viskosität verändern.

Leukozyten und Blutplättchen spielen nach MERILL und WELLS (1961) beim Gesunden für die Vollblutviskosität, gemessen in vitro, keine Rolle.

Plasmaeiweißveränderungen beeinflussen die Viskosität bei Messung mit einem Kapillarviskosimeter, in dem hohe Schergrade erzeugt werden, nur, wenn sie beachtliche Ausmaße erreichen. Anders bei Messung unter niedrigen Schergeschwindigkeiten, also Bedingungen, die sich jenen bei Stase nähern und unter denen die Blutviskosität ansteigt. Hier können schon sehr geringe Veränderungen der Eiweiße durch Wechselwirkung auf die Erythrozyten die Blutviskosität beeinflussen. WELLS (1965) und MERILL und Mitarb. (1965 1), 1965 2)) konnten zeigen, daß erhöhte Fibrinogen- und Globulinkonzentrationen die Aggregation von Erythrozyten fördern, wahrscheinlich indem sie die Oberflächeneigenschaften der Erythrozyten (Eiweißhülle, elektrische Ladung der Oberfläche etc.) beeinflussen und indem sie Erythrozyten-Eiweißkörper-Netzwerke bilden (CHIEN und Mitarb., 1971 (2), 1970 (1)).

Über den Einfluß von Serumfetten bestehen unterschiedliche Auffassungen (CHARM und Mitarb., 1963; KONTTINEN und SOMMER, 1963). Die beobachteten Viskositätsänderungen bei Messung mit niedrigen (CHARM und Mitarb., 1963; MERILL und Mitarb., 1964; RAND und Mitarb., 1964) und hohen Schergraden (SWANK, 1956; WATSON, 1957) sind offenbar zu klein, als daß sie eine spezifische Korrelation zum Lipoidgehalt erlauben.

Die Meßtemperatur verursacht im Bereich zwischen 37° und 27°C mit sinkender Temperatur einen sehr geringen Anstieg der Viskosität. Erst unterhalb von 27°C steigt die Viskosität beträchtlich an (RAND und Mitarb., 1964).

Heparin verändert nach RAND und Mitarb.(1964), GALLUZI (1964), COKELET (1963) und MAYER und KISS (1965) die Vollblutviskosität nicht signifikant und bewirkt lediglich eine einfache Verdünnung.

Das Lebensalter hat nach DINFENFASS und Mitarb.(1966) keinen Einfluß auf die Viskosität des Vollblutes von Gesunden und Kranken (alter oder frischer Herzinfarkt, periphere arterielle Durchblutungsstörungen). Bei niedrigen Schergraden fand er eine Abhängigkeit der Blutviskosität vom Alter bei diesen Kranken im Sinne einer Erhöhung der Viskosität bei zunehmendem Alter.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Methodik

3.1.1 Methodik der angewandten Viskositätsmessung

Die vorliegenden Messungen wurden mit einer Viskowaage (Hersteller: Gebrüder Haake, Berlin) durchgeführt. (Abb.1). Die Viskowaage besteht aus einem zweiarmigen Hebel, an dessen einem Arm ein Kugelstab hängt, während der andere Arm mit unterschiedlichen Gewichten belastet werden kann. Der Kugelstab hängt in ein Meßrohr mit einem inneren Durchmesser von 15,934 mm hinein. Die hier verwendete Glaskugel hat einen Durchmesser von 15,80 mm. Hebel und Stab übertragen die Kraft des Gewichtes auf die Kugel, so daß sie von unten nach oben gezogen wird, wobei das Meßmedium den Sichelspalt durchströmt. Der äußere Luftdruck hält bei diesem Vorgang die Flüssigkeitssäule zusammen. Das Meßrohr wird von einem durchsichtigen Temperaturbadmantel umgeben. Die Temperatur wird von einem Umlaufthermostaten mit einer Genauigkeit von $\pm 0,01^{\circ}\text{C}$ konstant gehalten. Der Kugelstab bildet mit der Meßrohrachse einen kleinen Winkel. Dadurch bekommt die Kugel eine Kraftkomponente zur Meßrohrwand und erhält somit eine exzentrische Führung. Ein am Hebel befestigter Zeiger zeigt außerhalb des Meßrohres die Kugelbewegung an. Die Fallgeschwindigkeit der Kugel ist ein Maß für die Viskosität. Vor Beginn der Messung wird die Wägeeinrichtung durch Auflegen entsprechender Tariergewichte ins Gleichgewicht gebracht und dadurch die durch Flüssigkeitsverdrängung hervorgerufene Auftriebskraft an dem Kugelstab ausgeglichen. Das Gerät wird vom Hersteller mit Flüssigkeiten bekannter Viskosität geeicht. Dabei wird eine Kugelkonstante bestimmt, in die die Dichte der Kugel eingeht und die alle Winkleinflüsse enthält. Die Bewegung des dünnen Kugelstabes übt keinen merklichen Einfluß auf die

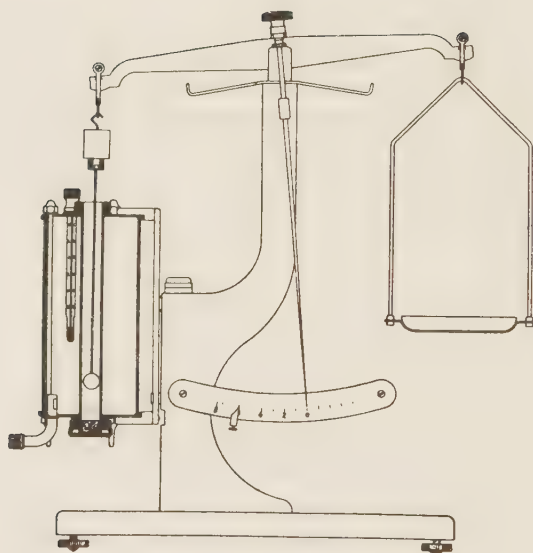


Abb.1 Modell Viskowaage

durch die Kugel gegebenen Strömungsverhältnisse aus. Die Viskosität ergibt sich aus der mit einer 1/10 Sekunden anzeigenden Stoppuhr gemessenen Zeit T, die der Zeiger zur Durchwanderung einer bestimmten Meßstrecke benötigt, nach der Formel:

$$\eta = K \cdot G \cdot T(\text{cp})$$

Dabei ist K die Kugelkonstante und G das Auflagegewicht in Gramm, wenn vorher die Anordnung im Gleichgewicht war.

Wie oben erläutert, ist die Viskosität des Vollblutes von der Schubspannung bzw. dem Schergefälle abhängig. Bei der Viskowaage werden die Schubspannungen (mittelbar) in Gewichten (G) gemessen. Eine exakte Bestimmung der Strukturviskosität von Vollblut ist mit der Viskowaage nicht möglich, weil bei Verwendung von Kugeln als Meßkörper Schubspannungen und Schergefälle in der Meßströmung nicht bekannt sind. Es gilt lediglich, daß die Schubspannungen den Auflagegewichten und die Schergefälle den Kugelgeschwindigkeiten proportional sind. Man kann also mit den Kugelstäben nur Relativ- und nicht Absolutwerte erhalten. Als untere Grenze der Auflagegewichte werden vom Hersteller 5 g angegeben. Da wir die Viskosität bei möglichst niedrigen Schergraden messen wollten, wurde ein Auflagegewicht von 6 g benutzt. Die vom Hersteller angegebene Meßfehlergrenze liegt für diesen Bereich bei 0,5 - 1,0 %. Für Auflagegewichte unter 5 g erhöht sich die Fehlergrenze; deshalb wurde auf Messung der Viskosität bei geringeren Schergraden verzichtet.

3.1.2 Methodik der Hämatokritmessung

Der Hämatokrit wurde in einem Autoanalyser indirekt durch elektrische Widerstandsmessung bestimmt (Fa.Technicon Instruments Corporation. Ardsley (Chuncey) New York).

Infolge der Isolatoreigenschaften der Zellmembran werden Zellen und daher auch das Gesamtvolumen eines oder mehrerer, in einem leitenden Medium (Blut, Elektrolytlösung) suspendierter Erythrozyten als Nichtleiter bewertet. Das Gerät mißt die dadurch bewirkte Widerstandsänderung im Vollblut. Die Reproduzierbarkeit der Messung liegt bei $\pm 1\%$. Die Genauigkeit dieser Methode ist nach THOM (1970) um ein Geringses höher als die der mechanischen Hämatokritbestimmung. Bei den vorgenommenen Untersuchungen wurden Einzelbestimmungen durchgeführt.

3.2 Versuchspersonen

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 52 Personen durchgeführt, von denen neun klinisch gesund waren, neun an peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, sechs an einem Herzinfarkt, sieben an Gastritis bzw. an einem Ulcus ventriculi, fünf an einem Tumor im Magen-Darm-Trakt, je vier an Fettleber und Leberzirrhose, zwei an Lungenemphysem und je einer an Panarteriitis, Herzinsuffizienz, av-Block I, Ornithose, Diabetes mellitus und an Zehengangrän unklarer Genese erkrankt waren. Sechs der Versuchspersonen waren Frauen, sechsundvierzig Männer in einem Alter von 23 - 82 Jahren; das mittlere Alter lag bei 51 Jahren. Klinische Daten der Patienten sind in Tab.2 (S.23 ff) aufgeführt.

Tab.2 Klinische Daten der Patienten

Ohne Infusion

Nr.	Alter(J)	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dosis (ml/kg)	BSG (mm n.w.)	Gesamt- eiweiß(g%)	FPZ (%)	Marcumar- Behandlung
1	35	M	56,7	172	Ø	3/15	6,1	100	Ø
2 ⁺	45	M	92,5	180	Ø	10/16	7,6	100	Ø
3	55	W	80,0	162	Ø	15/40	-	-	Ø
4	23	M	76,2	173	Ø	2/10	7,0	100	Ø
5	23	M	70,0	180	Ø	-	-	-	Ø

Laevulose

1	53	M	77,5	170	3,23	7/20	5,1	100	Ø
2	67	M	64,0	165	3,90	19/38	6,2	100	Ø
3	82	M	66,0	170	3,79	20/43	-	100	Ø
4	71	M	66,2	156	3,77	4/10	6,9	100	Ø
5	58	M	67,5	165	3,70	6/18	6,9	100	Ø

Actihämyl

1	73	M	77,5	180	0,5	15/32	-	-	Ø
2	60	M	60,0	168	0,5	40/50	6,4	100	Ø
3	80	M	60,0	170	0,5	40/59	7,8	88	Ø
4	80	M	58,4	169	0,5	20/30	5,8	83	Ø
5	38	M	73,0	185	0,5	60/110	7,3	93	Ø

Tab.2 Fortsetzung

Theokal (Es ist die Cumarindosis angegeben)

Nr.	Alter(J)	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dosis (mg/kg)	BSG (mm n.w.)	Gesamt-eiweiß(g%)	TPZ (%)	Marcumar-Behandlung
1	28	M	68,1	176	0,088	-	-	-	Ø
2	28	W	64,8	172	0,094	-	-	-	Ø
3	33	M	75,2	176	0,080	-	-	-	Ø
4	71	M	63,1	168	0,095	78/112	5,9	95	Ø
5	38	M	69,5	178	0,086	8/20	7,3	100	Ø

Lamuran

1	61	M	53,3	165	0,93	20/57	5,6	100	Ø
2	66	M	77,5	175	0,64	15/28	5,4	88	Ø
3	60	M	70,1	172	0,71	4/14	7,3	100	Ø
4 ⁺⁺	46	M	80,2	172	0,62	9/19	6,9	22	+
5 ⁺⁺⁺	42	M	90,6	178	0,55	7/17	7,6	100	Ø
6	31	W	57,5	164	0,87	10/34	6,5	-	Ø
7	71	M	69,2	176	0,72	14/35	6,8	100	Ø
8	67	M	74,4	163	0,67	122/135	7,5	79	Ø
9	52	M	60,2	172	0,83	3/10	6,3	75	Ø
10	57	M	59,7	160	0,84	88/111	9,1	54	Ø

Tab.2 Fortsetzung

Rheomacrodex

Nr.	Alter(J)	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dosis (ml/kg)	BSG (mm n.W.)	Gesamt- eiweiß(g%)	TPZ (%)	Marcumar- Behandlung
1	38	W	75,0	171	6,67	-	-	-	Ø
2	25	M	79,2	168	6,30	26/59	-	100	Ø
3	26	W	50,3	168	10,00	-	-	-	Ø
4	61	M	61,8	168	8,10	6/12	6,4	-	Ø
5	68	M	61,5	160	8,13	15/23	-	70	Ø

Dusodril

Nr.	Alter(J)	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dosis (mg/kg)	BSG (mm n.W.)	Gesamt- eiweiß(g%)	TPZ (%)	Marcumar- Behandlung
1	65	M	70,0	168	2,85	25/59	6,8	38	+
2 ⁺	45	M	92,5	180	2,16	10/16	7,6	100	Ø
3	55	M	72,7	170	2,75	26/50	6,9	27	+
4	28	W	60,1	162	3,33	-	-	-	Ø
5	30	M	74,2	179	2,70	-	-	-	Ø

Trental

Nr.	Alter(J)	Geschl.	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Dosis (mg/kg)	BSG (mm n.W.)	Gesamt- eiweiß(g%)	TPZ (%)	Marcumar- Behandlung
1	73	M	83,2	176	1,81	12/33	6,9	79	Ø
2	42	M	90,6	178	1,66	7/17	7,6	100	Ø
3	60	M	68,3	172	2,19	47/85	6,4	32	+
4	63	M	60,8	162	2,47	10/28	7,7	93	Ø
5	64	M	75,6	168	1,99	41/75	7,4	95	Ø
6	46	M	80,2	172	1,88	5/13	6,9	43	+
7	62	M	57,4	177	2,61	2/5	6,6	100	Ø
8	44	M	87,2	174	1,73	29/50	8,1	100	Ø
9	68	M	73,2	167	2,05	32/60	7,1	95	Ø
10	27	M	64,3	174	2,33	13/36	7,9	90	Ø

Fludilat

1	40	M	70,2	174	2,14	65/92	6,0	56	Ø
2	40	M	84,3	177	1,77	9/21	6,9	88	Ø
3	40	M	72,7	175	2,06	8/11	7,4	100	Ø
4	38	M	79,5	182	1,89	6/20	7,5	100	Ø
5	46	M	78,2	178	1,91	24/55	7,0	22	+

Das Geschlecht ist mit M(männlich) und W(female) angegeben.

TPZ bedeutet Thromboplastinzeit. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist in mm nach Westergren angegeben (BSG), die Dosis in ml bzw. mg pro kg Körpergewicht.

Die 3 Patienten, bei denen die Untersuchung zweimal durchgeführt wurde, sind mit +,++ und +++ gekennzeichnet. Bei den gesunden Versuchspersonen und einigen Pat.wurden die TPZ, BSG und das Gesamteiweiß nicht bestimmt; dies ist mit - vermerkt.

3.3 Untersuchte Substanzen bzw. Pharmaka

Es wurden sieben, pharmakologisch differente, in der Therapie der arteriellen Durchblutungsstörungen zur Zeit angewandte Medikamente geprüft. Um Viskositätsänderungen, die allein durch Flüssigkeitszufuhr hervorgerufen werden, gegen Pharmaka-Wirkung abzugrenzen, wurde reine 5%ige Laevulose-Lösung in die Versuchsreihe mit aufgenommen.

Die Infusionsmenge betrug bei Rheomacrodex 500 ml. Für alle anderen Infusionen wurden 250 ml 5 %ige Laevulose als Basislösung verwendet.

Actihaemyl®	1 Ampulle/10 kg Körpergewicht (29-38 ml)	
Dusodril®	1 Ampulle (10 ml) =	200 mg Naftri- drofuryl
Theokal®	2 Ampullen (4 ml) =	6 mg Cumarin
Lamuran®	1 Ampulle (15 ml) =	50 mg Raubasin
Trental®	1 1/2 Amp. (7,5 ml) =	150 mg Xanthin
Fludilat®	3 Ampullen (15 ml) =	150 mg Bencyclan

Chemische und pharmakologische Charakteristik dieser Substanz

a) Rheomacrodex 10% ist die 10 %ige wässrige Lösung eines niedermolekularen Dextrans (Pclyglucose) mit 0,9% NaCl. Das mittlere Molekulargewicht liegt bei 40 000. 60% des Dextrans werden innerhalb der ersten vier Stunden über die Niere eliminiert. Größere Dextranmoleküle werden durch körpereigene Enzyme abgebaut und danach entweder ausgeschieden oder im Kohlenhydratstoffwechsel verwertet. Für die therapeutische Wirkung bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen werden in erster Linie eine Verminderung der Gesamtblutviskosität mit Steigerung des Plasmavolumens und eine Zunahme des arteriellen Blutdrucks mit Erhöhung des transstenotischen Druckgefälles verantwortlich gemacht (THORSEN und HINT,1950; LONG und Mitarb.,1961; DRAKE und Mitarb.,1961). DEUTSCH (1964) konnte eine Verkürzung der Euglobulinlysiszeit und eine Verminderung der Antiplasminase, d.h. eine Fibrinolyse -

steigerung nachweisen. Ob Rheomacrodex noch eine spezifische, desaggregierende Wirkung hat, ist bislang umstritten (COLLINS, 1966).

b) Actihaemyl® enthält niedermolekulare Wirkstoffe aus enteweißtem Blut junger Kälber. Eine genaue chemische Wirkstoffanalyse liegt noch nicht vor. HEIDRICH und Mitarb. (1970) fanden bei Untersuchungen am Menschen eine Verminderung des peripheren Widerstandes und eine Erhöhung des Herzminutenvolumens nach intravenöser Injektion von Actihaemyl in einer Dosierung von 0,5 - 1,0 ml/kg Körpergewicht. Als Ursache der Zunahme der Durchblutungsgröße unter Actihaemyl wird eine Tonusminderung kapillärer Gefäße diskutiert. Die Möglichkeit, daß die an Organpräparaten und Versuchstieren unter dem Einfluß von Actihaemyl nachgewiesene Steigerung der Sauerstoffaufnahme bzw. des Sauerstoffverbrauchs der Gewebe (HOFFMEISTER, 1965; JAEGER, 1965; REICHEL und Mitarb., 1965 und SCHÄFER, 1965), eine Erhöhung der Zellpermeabilität für bestimmte Stoffwechselsubstanzen wie Glucose (QUADBECK und Mitarb., 1964; SCHWABE, 1966), Phosphate (QUADBECK, 1964), Kalium (BREUER, 1962; SCHWABE, 1966) und eine durch Actihaemyl induzierte endogene Kinaseaktivierung und eine Polypeptidbildung eine Rolle spielen, wird erwogen. REICHEL (1965) und SCHÄFER (1965) nehmen weiter an, daß Actihaemyl den aeroben ATP-Aufbau fördert.

c) Dusodril® enthält als einzigen Bestandteil 3-(1 Naphthyl)-2-tetrahydrofuryl-propionsäure-Beta-diäthylaminoäthylester-hydrogenoxalat (Naftidrofuryl). Das Präparat zeigt im tierexperimentellen Versuch (FONTAINE und Mitarb., 1963) eine Steigerung der peripheren Durchblutung über einen sympathicushemmenden Effekt, der sowohl ganglionär als auch postganglionär nachzuweisen war. Hinzu kommt noch eine, ebenfalls experimentell nachweisbare, muskulo-

trop-spasmolytische und lokalanästhetische Wirkung. Die tierexperimentellen Untersuchungen decken sich mit den klinischen Befunderhebungen von BERGHAUS (1968), BRACHER (1968), CHRISTMANN (1969) und KAPPERT (1967). Der durchblutungssteigernde Effekt beruht nach FONTAINE und Mitarb. (1963) und KAPPERT (1967) auf einer direkten muskulotropen Wirkung bzw. auf einer echten Durchblutungsvermehrung am Ort der Durchblutungsnot, was sowohl mit der radioaktiven Muskelclearance, als auch mit der Venenstauplethysmographie nachgewiesen wurde. Da das Präparat nicht auf die Noradrenalin-Rezeptoren der Gefäßwand wirkt, kommt es zu keiner allgemeinen Blutdrucksenkung.

d) Theokal® enthält Cumarin, Rutinschwefelsäureester - Natriumsalze und 7-(β -Hydroxypropyl)-theophyllin (Proxiphyllin). Tierexperimentell wurde nachgewiesen, daß Cumarin und Proxiphyllin Arterien erweitern, die durch Fremdplasma, Adrenalin oder Noradrenalin zu maximaler Kontraktion gebracht worden waren. Vor der konstriktorisches Substanz appliziert, war durch diese beiden Wirkstoffe ein weitgehender "Schutzeffekt" zu erzielen, so daß nur noch minimale Gefäßkontraktionen bewirkt wurden (WEZLER, 1966). Ebenfalls tierexperimentell wurde eine Steigerung der Durchblutung durch Cumarin-Zusatz zum Perfusat an Gefäßen beobachtet, an denen primär eine Tonussteigerung durch konstringierende Stoffe, wie oben, erzielt worden war (WEZLER, 1966). Interessant scheinen weiter die Ergebnisse von IKUMASA (1968) zu sein, wonach die durch experimentelle Fettbelastung angestiegene Adhäsivität der Thrombozyten nach Theokal signifikant absinkt. FÖLDI und Mitarb. (1970) fanden bei einer tierexperimentellen Lymphangiothrombophlebitis, durch die charakteristische Veränderungen im Hämatokrit auftreten, eine Verhütung bzw. eine Abminderung dieses hämatokritsenkenden Effektes durch die Kombination von Rutin und Cumarin.

e) Lamuran® ist der Handelsname für Raubasin, das chemisch und pharmakologisch dem Reserpin, dem Hauptalkaloid aus Wurzeln von Rauwolfiaarten verwandt ist. Nach Tierexperimenten (DIETMANN, 1967) und Untersuchungen am Menschen (EHRINGER, 1968) beruht die Kreislaufwirkung des Raubasins nicht nur auf einer Arterioldilatation, sondern auch auf einem erhöhten Blutangebot aus den venösen Speichern (Tonisierung der Venen), während der systemische Blutdruck bei allgemeiner Applikation nicht absinkt (DIETMANN, 1967; GILSDORF und Mitarb., 1967). Von MAHLER und BOLLINGER (1970) sowie SCHÜTZ und KRAMER (1971) wurde über eine Steigerung der Durchblutung in den Extremitäten nach intravenöser Gabe von Lamuran® berichtet.

f) Trental® enthält 3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin. Bei der klinisch-experimentellen Erprobung konnten nach i.v. oder intraarterieller Applikation von 100 - 300 mg Trental mittels Oszillographie, Rheographie, Venenverschlußplethysmographie und Xenon¹³³-Clearance (BAUMANN, 1971; KÖHLER, 1971 und CAESAR, 1971) Hinweise für eine vasodilatierende bzw. durchblutungsfördernde Wirkung im Bereich der unteren Extremitäten erbracht.

g) Fludilat® enthält 3-(Benzyl-cycloheptyl-oxy)-propyl-N,N-dimethyl-ammoniumshydrogenfumarat (Bencyclan). Es handelt sich um ein myotropes Spasmolytikum, das in seinem Mechanismus und seiner Wirkungsstärke dem Papaverin nahesteht. Im Tierexperiment und in Untersuchungen am Menschen konnte festgestellt werden, daß es den Widerstand der peripheren Gefäße herabsetzt und so die Durchblutung steigert (SOLTI, 1970). Der systemische Blutdruck wurde nur vorübergehend und in geringem Maß gesenkt, Minutenvolumen und totaler Gefäßwiderstand im großen Kreislauf erfuhren keine Änderung (SOLTI, 1970). Der Sauerstoffverbrauch der Extremitätengewebe wurde nicht beeinflußt, so daß

eine Stoffwechselwirkung unwahrscheinlich ist (SOLTI, 1970). SZEKERES (1970) fand nach intravenöser Gabe die Durchströmung der Extremitäten gesteigert und den peripheren Gefäßwiderstand herabgesetzt.

3.4 Versuchsablauf

Es wurden zunächst entsprechend der Anzahl der zu prüfenden Substanzen acht Gruppen von je fünf Patienten gebildet. Die Auswahl der Patienten zu den Gruppen erfolgte zufällig. Später wurden zwei Gruppen (Trental®, Lamuran®) auf zehn Patienten erweitert, weil die erste Befund-Analyse ein besonderes Verhalten erwarten ließ. Bei drei der Patienten wurde die Untersuchung nach ein bis drei Wochen mit einem anderen Medikament wiederholt. Eine Kontrollgruppe bildeten weitere fünf Personen, die keine Infusion erhielten, sondern denen lediglich in den gleichen Zeitabständen, wie bei den anderen Versuchspersonen, Blutproben entnommen wurden (Nullversuch). Die Infusionszeit betrug in allen Versuchen eine Stunde. Sämtliche Infusionen wurden morgens durchgeführt. Während der zwei Stunden dauernden Versuchszeit durften die Patienten nicht trinken. Insgesamt wurden während des Versuchs drei Blutproben aus den Armvenen entnommen: eine vor Beginn der Infusion, eine sofort nach Ende der Infusion aus einer Vene am anderen Arm und die dritte eine Stunde nach Infusionsende. Nach möglichst geringer venöser Stauung wurden jeweils 30 ml Blut mit einer Einmalkanüle der Größe I in drei 10 ml-Plastikspritzen langsam aufgezogen. Jede Spritze wurde sofort in einen mit 0,3 ml Heparin (50 E/ml Blut) gefüllten Erlenmeyerkolben entleert und dieser vorsichtig geschwenkt. Auf genaue Einhaltung der Blutmenge wurde geachtet, um stets das gleiche Mischungsverhältnis zu bekommen.

Die Kolben wurden dann luftdicht mit Parafilm abgedeckt und bis zur Messung in einem KÜhlschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Mit einer 2 ml-Spritze wurden jeweils noch 1,5 ml Blut für die Hämatokritbestimmung abgenommen.

Alle Viskositätsmessungen wurden innerhalb von 4 - 8 Stunden nach Blutentnahme und von immer dem gleichen Untersucher ausgeführt. Vor Beginn der Messung wurden die Blutproben noch einige Male im Kolben geschwenkt und dann vorsichtig in das Meßrohr der Viskowaage gefüllt. Das Wasserbad war zuvor durch den Umlaufthermostaten auf $37,2^{\circ}\text{C}$ erwärmt worden. Nachdem auch die Blutprobe mit dem vorsichtig eingebrachten Kugelstab eine über zehn Minuten konstante Temperatur von $37,2^{\circ}\text{C}$ erreicht hatte, wurde der Kugelstab zehnmal langsam auf- und niedergeführt, um eine gute Durchmischung zu erhalten. Von jeder Blutprobe wurden fünf Meßwerte gewonnen. Das arithmetische Mittel aus diesen fünf, unmittelbar aufeinanderfolgenden Meßwerten ging in die oben angegebenen Gleichung zur Berechnung der Viskosität ein. Vor jedem Wechsel der Blutproben wurden Meßrohr und Kugelstab sorgfältig zunächst mit destilliertem Wasser und dann mit einem Äthanol-Äther-Gemisch (1:1) gereinigt. Während der Messungen standen die übrigen Blutproben, gegen Licht abgedeckt, in dem Meßraum bei einer Zimmertemperatur von $+25^{\circ}\text{C}$. Diese Zeit betrug maximal drei Stunden.

4. ERGEBNISSE

4.1 Viskositäten der geprüften Substanzen

Die Viskositäten der verwendeten Handelspräparate wurden ohne Laevulosezusatz unter denselben Bedingungen wie die Blutviskosität gemessen ($37,2^{\circ}\text{C}$, Auflagegewicht 6 g). Auch hier ging der arithmetische Mittelwert von fünf Messungen in die Gleichung zur Berechnung der Viskosität ein. Abgesehen von Theokal® mit einer Viskosität von 1,56 cp, Lamuran® mit einer Viskosität von 1,01 cp und Rheomacrodex mit 3,81 cp liegen sie nur wenig über dem Wert für Aqua dest., nämlich 0,75 cp (Abb.2, Tab.3)

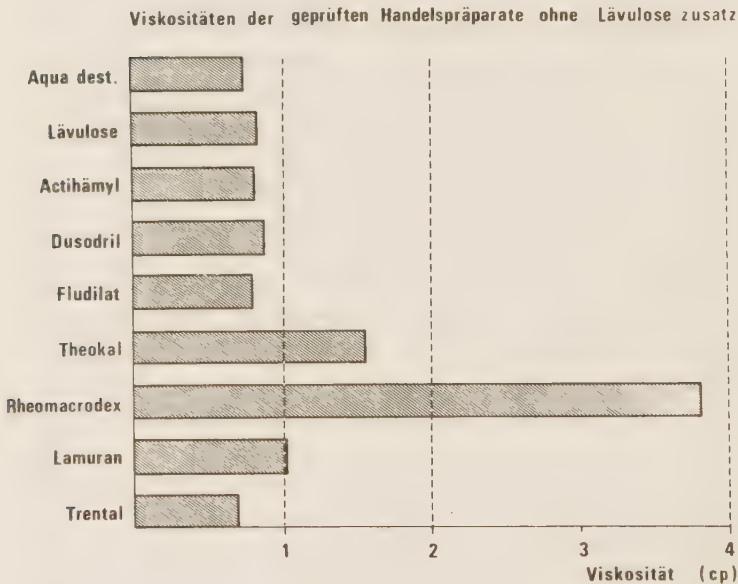


Abb. 2

Tab.3 Viskositäten der geprüften Handels-
präparate (cp) ohne Laevulosezusatz

Aqua.dest.	0,75
Laevulose 5%	0,84
Actihaemyl®	0,82
Dusodril®	0,88
Fludilat®	0,80
Theokal®	1,56
Rheomacrodex®	3,81
Lamuran®	1,01
Trental®	0,79

4.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen sind in den Tabellen 4 - 12 und den Abbildungen 3 - 11 dargestellt.

Null-Versuch (keine Infusion): (Abb.3/ Tab.4)

Die Viskosität ist am Ende der einstündigen Infusion im Mittel um -1,54% (o - -3,37%), der Hämatokrit um -1,42% (+2,27 - -5,56%) gesunken. 1 Stunde nach Infusionsende findet sich beim Vergleich mit den Werten sofort nach Infusionsende für die Viskosität eine Minderrung von -2,02% (+5,85% - -6,37%) und ein Hämatokritabfall von -0,85% (+1,96 - -4,00%).

Vergleicht man die Werte bei Versuchsende mit den Ausgangswerten, so ergibt sich für die Viskosität ein Abfall von -3,60% (+2,73% - -6,37%) und für den Hämatokrit ein Abfall von -2,31% (o - -4,00%).

Laevulose: (Abb.4/Tab.5)

Die Viskosität ist unmittelbar nach Infusionsende um im Mittel -6,61% (-3,38% - -10,27%) vermindert. Der Abfall des Hämatokrit liegt bei -1,21% (+5,13% - -4,76%). Eine Stunde nach Infusionsende ist gegenüber den Werten sofort nach Infusionsende die Viskosität um +0,26% (+9,76% - -14,89%), der Hämatokrit um +1,91% (+5,00% - -2,13%) gestiegen. Bei Versuchsende war die Viskosität um -6,40% (+1,94% - -21,18%) gesunken, der Hämatokrit um +0,61% (+5,13% - -2,38%) gestiegen.

Actihaemyl: (Abb.5/Tab.6)

Der Mittelwert der Viskositätsänderung sofort nach Infusionsende beträgt $\pm$ 0% (+11,99% - -10,69%) bei einem Abfall des Hämatokrit um -2,77% (+2,86% - -8,51%). Eine

Stunde nach Infusionsende sind, verglichen mit den Werten sofort nach Infusionsende, sowohl Viskosität als auch Hämatokrit um 0,79% (+9,96% - -4,59%) bzw. um +2,90% (+8,33% - 2,33%) angestiegen. Verglichen mit den Ausgangswerten findet sich am Ende des Versuches ein Anstieg der Viskosität um +0,61% (+6,92% - -13,06%) und auch des Hämatokritwertes um +0,05% (+5,41% - -10,64%).

Fludilat: (Abb.6/Tab.7)

Sofort nach Infusionsende ist die Viskosität um -3,96% (+2,36% - -14,37%), der Hämatokrit um -6,36% (-1,27% - -18,92%) gesunken. Eine Stunde nach Infusionsende ist die Viskosität um weitere -1,53% (+8,57% - -7,26%) gesunken, der Hämatokrit jedoch leicht angestiegen, nämlich um +0,74% (+5,13% - -4,76%). Insgesamt ergibt sich eine Viskositätsminderung von -5,77% (-2,70% - -10,98%) und ein Hämatokritabfall um -5,74% (+3,80% - -16,22%).

Dusodril: (Abb.7/Tab.8)

Es findet sich eine Viskositätsminderung von -4,24% (+0,91% - -11,63%) sofort nach Infusionsende. Der Hämatokrit ist zu diesem Zeitpunkt um -0,64% (+2,50% - -6,00 %) gesunken. Eine Stunde nach Infusionsende sind sowohl die Viskosität als auch der Hämatokrit im Vergleich mit den Werten sofort nach Infusionsende wieder etwas angestiegen(+3,81% (+14,17% - -0,65%) bzw. +0,13 (+8,16% - -5,00%)). Ein Vergleich der Werte eine Stunde nach Infusionsende mit den Ausgangswerten ergibt einen Abfall der Viskosität um -0,59% (+10,33% - -8,86%) und des Hämatokritwertes um -0,60% (+6,00% - -5,00%).

Theokal: (Abb.8/Tab.9)

Die Viskosität ist sofort nach Infusionsende um -7,36% (-3,36% - -13,71%) abgesunken; der Hämatokrit ist dagegen um nur -0,90% (0% - -2,27%) gefallen. Eine Stunde nach Infusionsende ist im Vergleich zu den Werten sofort nach Infusionsende die Viskosität um +0,78% (+8,28% - -5,90%) gestiegen, der Hämatokrit um -0,03% (+2,22% - -2,38%) gesunken. Insgesamt findet sich ein Absinken der Viskosität um -6,78% (-3,93% - -9,06%) und des Hämatokritwertes um -0,93% (0% - -2,38%).

Lamuran: (Abb.9/Tab.10)

Der Viskositätsabfall beträgt sofort nach Infusionsende -7,98% (+3,88% - -18,13%). Der Hämatokrit ist um -5,19% (+6,67% - -10,26%) gesunken. Im Vergleich zu den Werten sofort nach Infusionsende findet man eine Stunde nach Infusionsende ein Ansteigen beider Größen um +3,87% (+13,51% - -5,33%) bzw. um +1,78% (+9,30% - -4,17%). Beim Vergleich der Endwerte mit den Ausgangswerten ergibt sich ein Abfall der Viskosität um -4,43% (+6,62% - -19,43%) und des Hämatokritwertes um -3,59% (+2,22% - -12,82%).

Rheomacrodex: (Abb.10/Tab.11)

Unmittelbar nach Infusionsende ist die Viskosität um -15,26% (+2,66% - -31,39%) gesunken. Dem entspricht ein Abfall des Hämatokritwertes um -13,00% (-7,89% - -22,00%). Eine Stunde nach Infusionsende findet sich ein Wiederanstieg beider Größen um +9,98% (+18,51% - -0,36%) bzw. um +5,10% (+10,26% - -2,86%), verglichen mit den Werten sofort nach Infusionsende. Insgesamt sinkt die Viskosität um -7,41% (+9,89% - -19,91%), der Hämatokrit um -8,72% (-3,57% - -14,00%).

Trental: (Abb.11/Tab.12)

Sofort nach Infusionsende ist ein Viskositätsabfall um -13,03% (+0,77% - -22,90%) bei einem Hämatokritabfall um -3,82% (+2,08% - -6,52%) zu beobachten. Eine Stunde nach Infusionsende ist im Vergleich zu den Werten sofort nach Infusionsende die Viskosität um +4,55% (+16,84% - -7,16%) angestiegen, der Hämatokrit um -0,62% (+2,33% - -6,67%) gesunken. Insgesamt ergibt sich ein Viskositätsabfall um -9,36% (+3,40% - -20,83%) und ein Hämatokritabfall um -4,48% (-2,08% - -8,51%).

In den Tabellen 4 - 12 bedeuten:

- I = Meßwert vor der Infusion
II = Meßwert sofort nach der Infusion
III = Meßwert eine Stunde nach der Infusion
 $V_K^{\%} \text{ I/II}$ = Variationskoeffizient, Änderung der Viskosität bzw. des Hämatokritwertes unmittelbar nach Infusionsende
 $V_K^{\%} \text{ II/III}$ = Variationskoeffizient, Änderung der Viskosität bzw. des Hämatokritwertes eine Stunde nach der Infusion
 $V_K^{\%} \text{ I/III}$ = Änderung der Viskosität bzw. des Hämatokritwertes bei Versuchsende im Vergleich zum Ausgangswert.

$\bar{x} V_K$ gibt den Mittelwert aus dieser Änderung an.

Tab.4: Null-Versuch (ohne Infusion)

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	Variationskoeffizient $V_K(\%)$					
			I/II		I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
	3,33	44	-0,60	+2,27	-6,31	0	-5,74	-2,22
I	3,31	45						
II	3,12	44						
	4,75	52	-3,37	-3,84	-1,89	-3,85	+1,53	0
I	4,59	50						
II	4,66	50						
	3,14	40	0	0	-6,37	0	-6,37	0
I	3,14	40						
II	2,94	40						
	3,73	50	-0,80	0	-6,17	-4,00	-5,40	-4,00
I	3,70	50						
II	3,70	48						
	4,40	54	-2,95	-5,56	+2,73	-3,70	+5,85	+1,96
I	4,27	51						
II	4,52	52						
n = 5 $\bar{x} V_K$			-1,54	-1,42	-3,60	-2,31	-2,02	-0,85

Tab.5: Laevulose

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	Variationskoeffizient $V_K(\%)$					
			I/II		I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
	3,90	47	-8,46	0	-6,67	-2,13	+1,96	-2,13
I	3,57	47						
II	3,64	46						
	4,14	50	-3,38	-4,00	-4,59	0	-1,25	+4,17
I	4,00	48						
II	3,95	50						
	3,09	39	-3,56	+5,13	+1,94	+5,13	+5,70	0
I	2,98	41						
II	3,15	41						
	3,31	41	-10,27	-2,44	-1,51	+2,44	+9,76	+5,00
I	2,97	40						
II	3,26	42						
	4,06	42	-7,39	-4,76	-21,18	-2,38	-14,89	+2,50
I	3,76	40						
II	3,20	41						
n = 5 $\bar{x} V_K$			-6,61	-1,21	-6,40	+0,61	+0,26	+1,91

Tab.6: Actihaemyl

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	I/II		Variationskoeffizient I/III		V _K (%) II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
	4,21	47	-10,69	-8,51	-13,06	-10,64	-2,66	-2,33
I	3,76	43						
II	3,66	42						
	2,89	42	-2,77	-4,76	+6,92	+ 2,38	+9,96	+7,50
I	2,81	40						
II	3,09	43						
	2,92	37	+11,99	-2,70	+6,85	+ 5,41	-4,59	+8,33
I	3,27	36						
II	3,12	39						
	2,69	39,8	-5,20	-0,75	-1,86	+ 0,25	+3,53	+1,01
I	2,55	39,5						
II	2,64	39,9						
	2,86	35	+6,64	+2,86	+4,20	+ 2,86	-2,30	0
I	3,05	36						
II	2,98	36						
n = 5	$\bar{x}$ V _K		0	-2,77	+0,61	+ 0,05	+0,79	+2,90

Tab.7: Fludilat

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	I/II		Variationskoeffizient $V_K(\%)$ I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
	2,46	37	-10,16	-18,92	-10,98	-16,22	-0,90	+3,3
I	2,21	30						
II	2,19	31						
	2,96	39	+2,36	-5,13	-5,07	-5,13	-7,26	0
I	3,03	37						
II	2,81	37						
	3,71	48	+0,81	-4,17	-2,70	-4,17	-3,48	0
I	3,74	46						
II	3,61	46						
	3,27	39,5	-14,37	-1,27	-7,03	+3,80	+8,57	+5,1
I	2,80	39						
II	3,04	41						
	3,88	43	+1,55	-2,33	-3,09	-6,98	-4,57	-4,7
I	3,94	42						
II	3,76	40						
n = 5	$\bar{x}_{VK}$		-3,96	-6,36	-5,77	-5,74	-1,53	+0,7

Tab.8: Dusodril

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	Variationskoeffizient $V_K(\%)$					
			I/II		I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
	3,24	40	-5,56	0	-6,17	-5,00	-0,65	-5,00
I	3,06	40						
II	3,04	38						
	3,87	50	-3,36	-2,00	+10,33	+6,00	+14,17	+8,16
I	3,74	49						
II	4,27	53						
	3,18	40	-1,57	+2,50	-1,89	0	-0,32	-2,44
I	3,13	41						
II	3,12	40						
	3,30	44	+0,91	+2,27	+3,64	0	+2,70	-2,22
I	3,33	45						
II	3,42	44						
	3,61	50	-11,63	-6,00	-8,86	-4,00	+3,13	+2,13
I	3,19	47						
II	3,29	48						
n = 5	$\bar{x}$	V_K	-4,24	-0,64	-0,59	-0,60	+3,81	+0,13

Tab.9: Theokal

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	Variationskoeffizient $V_K(\%)$					
			I/II		I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
I	3,31	45	-3,93	-2,22	-3,93	o	o	+2,2
II	3,18	44						
III	3,18	45						
I	2,98	42	-3,36	o	-9,06	-2,38	-5,90	-2,3
II	2,88	42						
III	2,71	41						
I	3,50	44	-13,71	o	-6,57	o	+8,28	o
II	3,02	44						
III	3,27	44						
I	2,47	29	-6,48	o	-5,67	o	+0,87	o
II	2,31	29						
III	2,33	29						
I	3,22	44	-9,32	-2,27	-8,70	-2,27	+0,68	o
II	2,92	43						
III	2,94	43						
n = 5	$\bar{x} V_K$		-7,36	-0,90	-6,78	-0,93	+0,78	-0,0

Tab.10: Lamuran

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	Variationskoeffizient $V_K(\%)$					
			I/II		I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
I	3,61	45	+3,88	+6,67	+1,39	+2,22	-2,40	-4,17
II	3,75	48						
	3,66	46						
I	3,69	46	-9,76	-6,52	+2,44	+2,17	+13,51	+9,30
II	3,33	43						
	3,78	47						
I	3,86	50	-18,13	-8,00	-19,43	-8,00	-1,58	0
II	3,16	46						
	3,11	46						
I	3,81	46	-1,31	0	+4,72	+2,17	+6,12	+2,17
II	3,76	46						
	3,99	47						
I	4,42	52	-6,56	-3,85	-11,54	-3,85	-5,33	0
II	4,13	50						
	3,91	50						
I	2,87	39	-4,18	-2,56	+6,62	-2,56	+11,27	0
II	2,75	38						
	3,06	38						
I	3,32	41	-12,35	-9,76	-12,95	-7,32	-0,69	+2,70
II	2,91	37						
	2,89	38						
I	3,47	35	-14,70	-8,57	+6,05	-5,71	+10,14	+3,13
II	2,96	32						
	3,26	33						
I	3,06	44	-5,56	-9,09	+1,31	-2,27	+7,27	+7,50
II	2,89	40						
	3,10	43						
I	3,15	39	-11,11	-10,26	-10,79	-12,82	+0,36	-2,86
II	2,80	35						
	2,81	34						
n = 10 $\bar{x} V_K$			-7,98	-5,19	-4,43	-3,59	+3,87	+1,78

Tab.11: Rheomacrodex

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	I/II		Variationskoeffizient V _K (%) I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
I	2,63	39,2	+2,66	-10,46	+9,89	-3,57	+7,04	+7,6
II	2,70	35,1						
III	2,89	37,8						
I	3,05	41	-5,90	-9,76	+1,64	-4,88	+8,01	+5,4
II	2,87	37						
III	3,10	39						
I	3,20	38	-13,75	-7,89	-14,06	-10,53	-0,36	-2,8
II	2,76	35						
III	2,75	34						
I	3,90	47	-27,95	-14,89	-14,61	-10,64	+18,51	+5,0
II	2,81	40						
III	3,33	42						
I	4,62	50	-31,39	-22,00	-19,91	-14,00	+16,72	+10,2
II	3,17	39						
III	3,70	43						
n = 5	$\bar{x}$ V _K		-15,26	-13,00	-7,41	-8,72	+9,98	+5,1

Tab.12: Trental

	Visko- sität (cp)	Häma- tokrit (%)	Variationskoeffizient $V_K(\%)$					
			I/II		I/III		II/III	
			Visk.	Hkt	Visk.	Hkt	Visk.	Hkt
I	3,91	47	-9,21	-4,26	-13,04	-8,51	-4,23	-4,44
II	3,55	45						
	3,40	43						
I	5,15	50	-21,75	-4,00	-20,58	-4,00	+1,49	0
II	4,03	48						
	4,09	48						
I	4,54	46	-8,15	-6,52	0	-4,35	+8,87	+2,33
II	4,17	43						
	4,54	44						
I	4,77	46	-19,08	-6,52	-5,45	-4,35	+16,84	+2,33
II	3,86	43						
	4,51	44						
I	3,88	48	+0,77	+2,08	-6,44	-2,08	-7,16	-4,08
II	3,91	49						
	3,63	47						
I	4,23	47	-13,24	-4,26	-13,24	-2,13	0	+2,22
II	3,67	45						
	3,67	46						
I	3,82	50	-8,90	-6,00	+3,40	-4,00	+13,51	+2,13
II	3,48	47						
	3,95	48						
I	3,48	44	-7,47	-4,55	-7,47	-4,55	0	0
II	3,22	42						
	3,22	42						
I	4,80	45	-20,42	0	-20,83	-6,66	-0,52	-6,67
II	3,82	45						
	3,80	42						
I	4,89	48	-22,90	-4,17	-10,02	-4,16	+16,71	0
II	3,77	46						
	4,40	46						
n = 10 $\bar{x} V_k$			-13,03	-3,82	-9,36	-4,48	+4,55	-0,62

In den Abbildungen 3 - 11 sind für jede Gruppe die Werte von $V_K(\%)$ dargestellt. Jedes Säulenpaar entspricht einem Patienten, wobei die erste Säule V_K I/II, die zweite Säule V_K I/III darstellt. Wie in den Tabellen 4 - 12 sind auch hier die Patienten aus den einzelnen Gruppen in der Reihenfolge angeordnet, wie sie in Tab.2 (S.23) mit den Laborwerten aufgeführt sind.

In den Abbildungen 12 und 13 sind die Mittelwerte $V_K \bar{x}(\%)$ I/II und I/III für die neun Versuchsgruppen zusammengestellt.

ohne Infusion

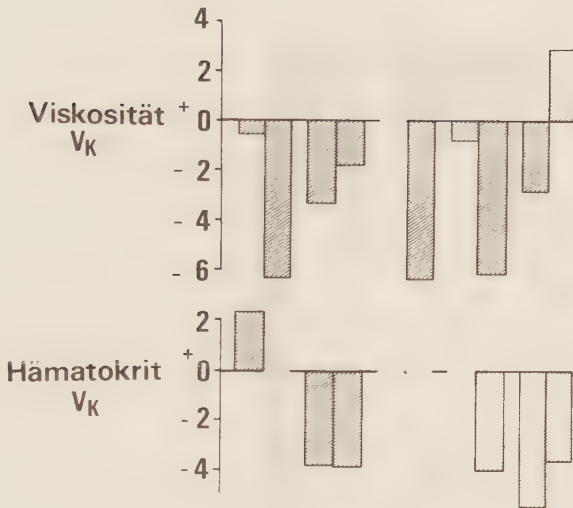


Abb. 3

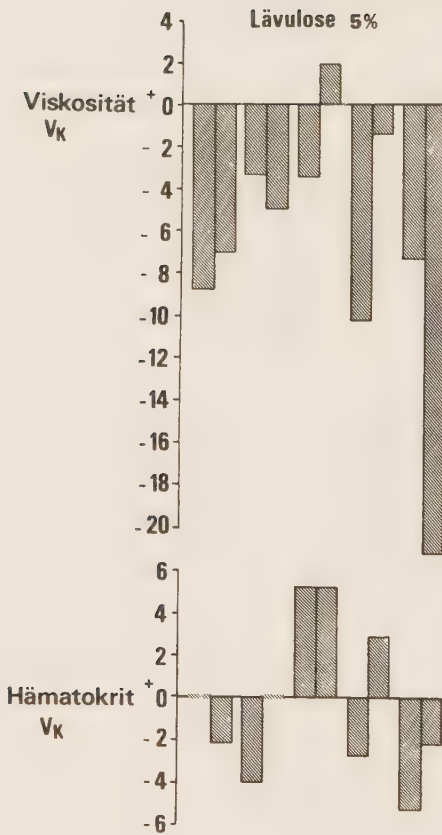


Abb. 4



Abb. 5

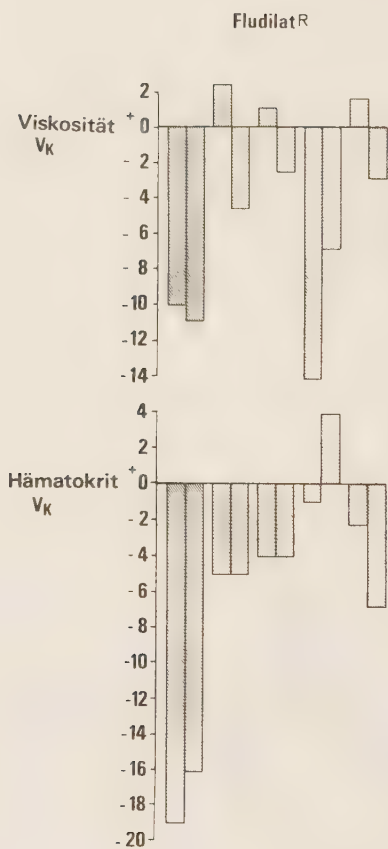


Abb. 6

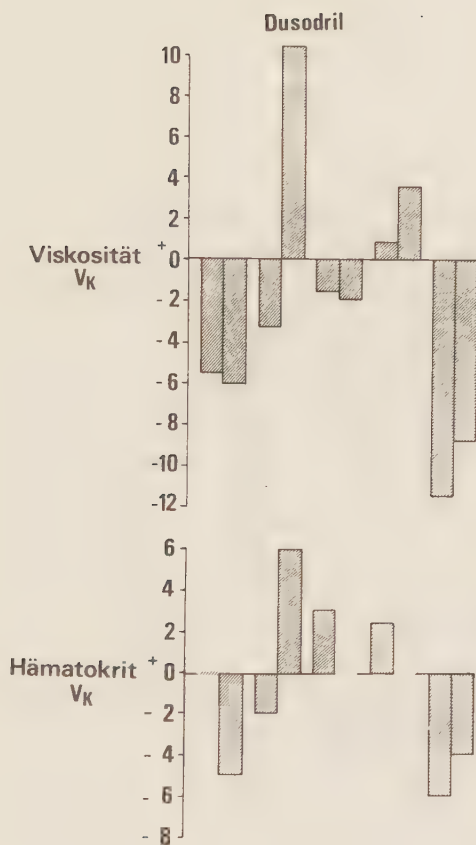


Abb. 7

Theokal^R

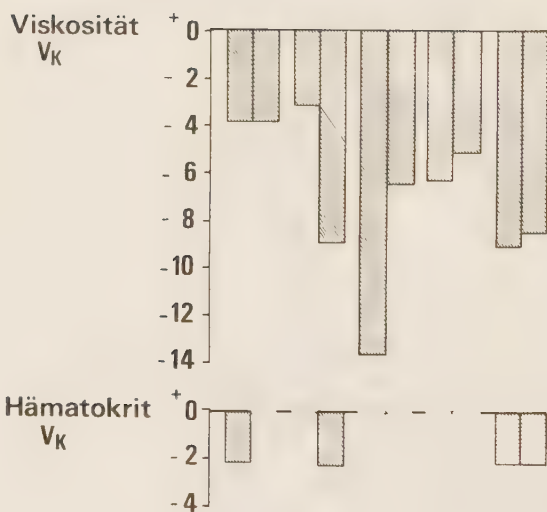


Abb. 8

Lamuran^P

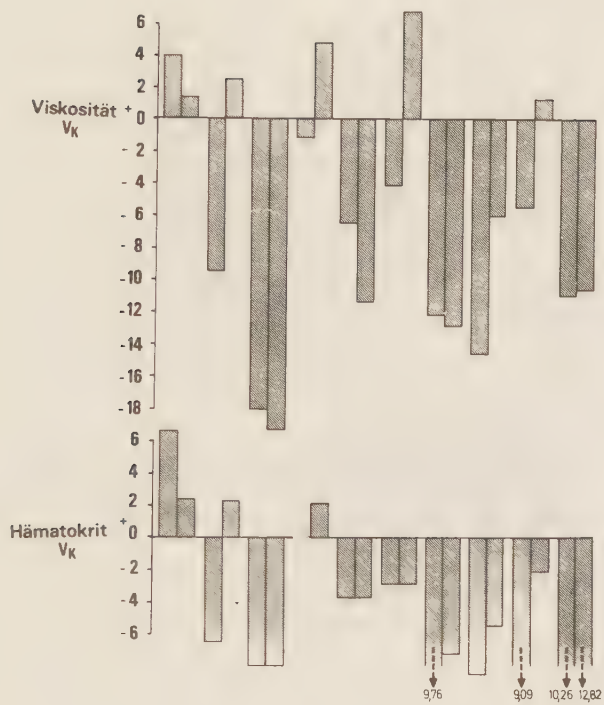


Abb. 9

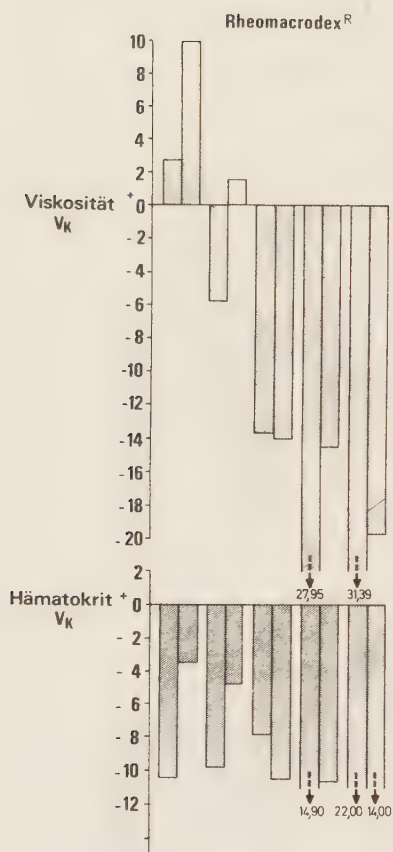


Abb. 10

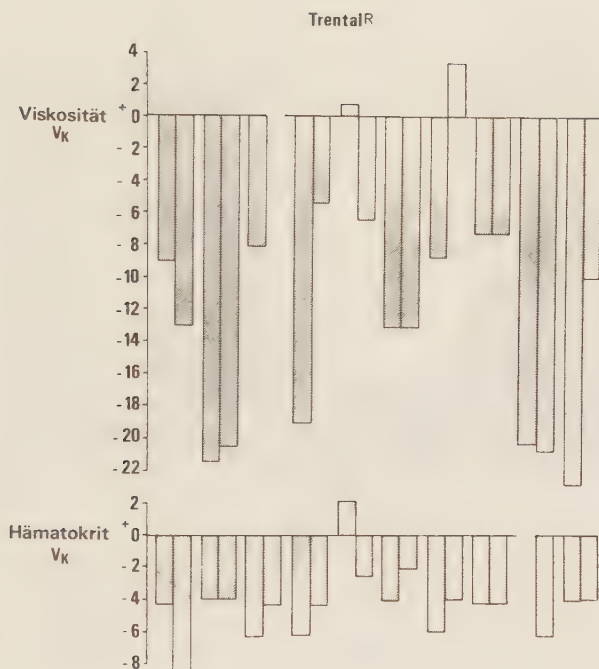


Abb. 11

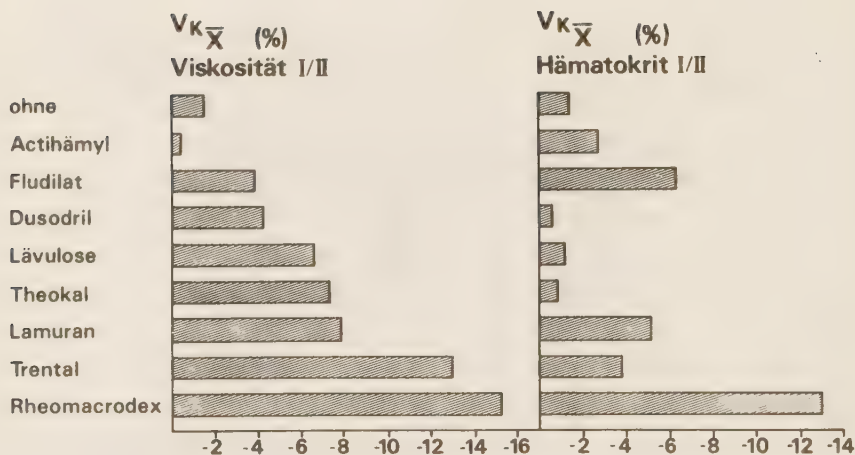


Abb. 12

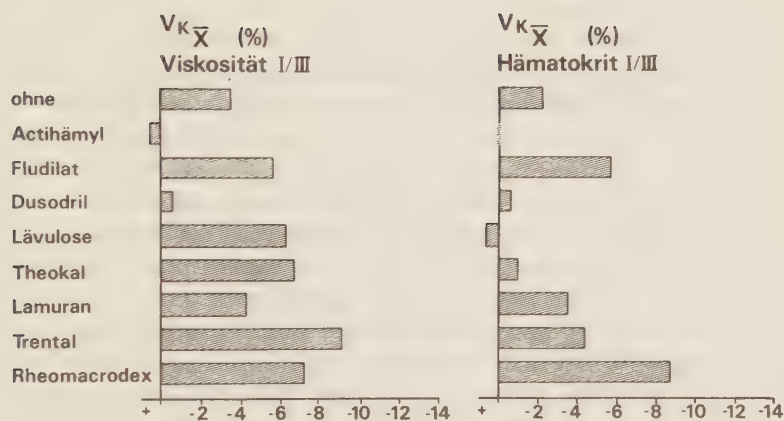


Abb. 13

5. DISKUSSION

Wesentliches Ergebnis der Untersuchungen ist die Tatsache, daß unter den geprüften Vasodilatatantien Trental® (3,7-Dimethyl-1-(5-oxohexyl)-xanthin) eine viskositätsmindernde Wirkung besitzt, die dem viskositätsmindernden Einfluß von Rheomacrodex® ähnlich ist. Unmittelbar nach Infusionsende wird die Blutviskosität sowohl durch 5%ige Laevulose als auch sämtliche geprüften Vasodilatatantien und Rheomacrodex® deutlich vermindert. Den stärksten viskositätsmindernden Effekt weist dabei Rheomacrodex®, den geringsten Laevulose mit Actihaemyl® auf. Die unmittelbar nach Infusionsende erreichte Viskositätsminderung ist für Laevulose-Infusion, Theokal®, Lamuran®, Trental® und Rheomacrodex® statistisch signifikant ($p < 0,05$). Für Actihaemyl®, Fludilat® und Dusodril® läßt sich dagegen unmittelbar nach Infusionsende keine statistische Signifikanz für den Viskositätsabfall errechnen.

Parallel zur Viskositätsminderung fand sich weiter eine Reduktion des Hämatokritgehaltes unmittelbar nach Infusionsende. Die Verminderung des Hämatokritwertes ist nach einer einstündigen Infusion von Trental®, Lamuran® und Rheomacrodex® gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Gegenüber der Viskositätsänderung, die durch einstündige Infusion von 250 ml 5%iger Laevulose erreicht wird, ist der im Mittelwert stärkere viskositätsmindernde Effekt von Laevulose mit Theokal®, Lamuran®, Trental® und Infusion von 500 ml Rheomacrodex statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Zweifelsfrei besteht aber für Trental® und Rheomacrodex eine deutlich stärkere Verminderung der Blutviskosität als unter Laevulose und Laevulose mit den

übrigen Vasodilatatantien allein. Es ist denkbar, daß ein statistisch signifikanter Nachweis der stärkeren Viskositätsminderung unter Trental® und Rheomacrodex® deshalb nicht erbracht werden kann, weil die Viskositätsminderung unter Laevulose-Infusion allein bereits beachtlich ist.

Auffällig ist, daß eine Stunde nach Infusionsende die Viskositätsminderung unter Trental®-Infusion noch deutlich stärker als ist als die von Rheomacrodex® zum gleichen Zeitpunkt.

Die Ursache für die Minderung der Blutviskosität nach Infusion von Rheomacrodex® ist zur Zeit noch nicht ausreichend geklärt. Theoretisch sind folgende Interpretationsmodelle diskutiert worden:

Nach BERNSTEIN (1962) umgibt Rheomacrodex® die Erythrozyten mit einer monomolekularen Schicht; die elektrisch negative Ladung der Erythrozyten wird erhöht und so Des - aggregation bewirkt, bzw. Aggregation verhindert.

LEE (1961) vermutet, daß die Erythrozytenaggregation durch einen Film denaturierten Proteins an der Erythrozytenoberfläche zustande kommt; dieser Film soll durch Rheomacrodex® verschwinden.

THORSEN und HINT (1950) vertreten die Ansicht, daß Rheomacrodex® große aggregatfördernde Eiweißmoleküle von der Erythrozytenoberfläche verdrängt.

CHIEN u.Mitarb.(1970, 2) wiesen nach, daß Erythrozytenaggregation durch Brückenbildung von Makromeolkülen (Fibrinogen oder auch Dextrane) zustande kommt. Die Endsegmente der Moleküle werden an die Oberfläche von zwei benachbarten Erythrozyten absorbiert. Bei Rheomacrodex®

bliebe wegen der relativ kurzen Moleküle nur wenig Abstand zwischen den Zellen, so daß deren elektrisch negative Ladung wirksam werden kann in einem gegenseitigen Abstoßen. Dadurch wird die Aggregation verhindert.

Viele Autoren sehen jedoch in dem Dilutionseffekt und dem Hämatokritabfall die einzige Ursache für die Viskositätsenkung (BAKER,1964; GROTH u.LÖFSTRÖM,1964; EHRLY, 1966; DORMANDY, 1971 u.a.). Dieser Effekt kommt durch die Flüssigkeitszufuhr und die Expanderwirkung zustande. GELIN u. Mitarb.(1961) fanden, daß die Kreislaufwirkung von Rheomacrodex mehrere Stunden anhält, da noch wirksame Konzentrationen von Dextran im Blut zu finden sind. Dagegen haben Glucose nur einen kurzzeitigen und physiologische Kochsalzlösung gar keinen Plasmavolumeneffekt. Die Kreislaufwirkung äußert sich in einer erhöhten Fließgeschwindigkeit in Präkapillaren und Kapillaren. Damit wird ein zusätzlicher Abfall der Viskosität erreicht (WELLS u. Mitarb., 1964). Die Perfusionsbedingungen in der Endstrombahn werden durch die von Rheomacrodex induzierte Steigerung des Herzminutenvolumens und gleichzeitige Senkung des peripheren Gesamtwiderstandes verbessert. Für Rheomacrodex wurde die bekannte Viskositätsminderung durch unsere Untersuchungen bestätigt. Die Ergebnisse stimmen mit den bislang bekannten Befunden überein. (Tab.13, S.63).

YAO (1966) fand, daß die Effekte von Rheomacrodex auf die Blutviskosität bei niedrigen Schergraden ausgeprägter sind als bei hohen, was den hohen Abfall der Viskosität bei den Untersuchungen von WELLS erklären würde.

Die Ursache für den unter Trental®-Infusion beobachteten und gegenüber Infusion von anderen Vasodilantien eindeutig stärkeren viskositätsmindernden Effekt kann mit den hier durchgeführten ersten Untersuchungen nicht geklärt

Untersucher	n	Infusions- dauer	Menge	Viskositäts- änderung	Schergrad (sec ⁻¹)
BOLLINGER u. Mitarb. 1968	12	1 Std.	500 ml	-20,8%	11,5
DORMANDY 1971	10	10-20 Min.	500 ml	-14,0%	230
EHRLY, 1966	3	1 1/2 Std.	500 ml	-12,0%	-
GROTH, 1966	7	1 Std.	10 ml/kg	-21,2%	23
WELLS, 1964 1)	-	30 Min.	500 ml	bis -50 %	0,1-21
YAO, 1966	16	-	500 ml	-17,7%	212
Eigene Unter- suchungen	5	1 Std.	500 ml	-15,2%	-

Tab.13: Viskositätsänderung nach Infusion
mit Rheomacrodex.

werden und muß offen bleiben. Nach dem Verhalten des Hämatokritwertes sowohl unmittelbar nach Infusionsende als auch eine Stunde später läßt sich die Beobachtung nicht allein mit einem Hämodilutionseffekt erklären. Weitere Untersuchungen müssen den Wirkungsmechanismus klären.

Der geringe Abfall der Blutviskosität in den Leerversuchen (-1,54% nach einer Stunde, -2,02% nach 2 Stunden) ist sehr wahrscheinlich auf die Blutentnahmen von insgesamt 90 ml Blut pro Untersuchung zurückzuführen, weil ein korrespondierender Abfall des Hämatokritwertes um -1,42% bzw. 0,85% beobachtet werde.

Die unter Infusion von 250 ml 5%iger Laevulose beobachtete Viskositätsminderung ist in Übereinstimmung mit vergleichbaren Untersuchungen von DORMANDY (1971), CAREY (1971) und SCHENK (1964) auf eine Plasmaverdünnung zu beziehen. Analog zu den hier vorgelegten Untersuchungen war der viskositätsmindernde Effekt von physiologischer NaCl-Lösung sowohl bei CAREY als auch SCHENK deutlich geringer als der viskositätsmindernde Effekt von Plasmaexpanderlösungen.

Normalwerte der Blutviskosität sind bereits wiederholt angegeben worden (Tab.14, S.65).

Die hier gemessenen Viskositätswerte (Blutproben vor Infusionsbeginn) entsprechen im Mittelwert den bisher gefundenen Ergebnissen. Alle mit verschiedenen Methoden und bei verschiedenen Meßbedingungen erreichten Ergebnisse sind aber nur bedingt vergleichbar, weil Viskositätswerte selbst bei gut definierten Schergraden erheblichen meßmethodischen und untersuchungstechnischen Einflüssen unterliegen.

Untersucher	Männer	ohne Angabe d. Geschlechts	Frauen	Schergrad (sec ⁻¹)
RAND, 1964		3,8		212
CHARM, 1965		3,5		230
ROSENBLATT, 1965	3,6-5,5		3,0-4,8	230
DINTENFASS u. Mitarb. 1966	5,6		4,8	116
GROTH, 1966	4,3-4,5		4,1-4,2	230
BOLLINGER u. LÜTHY, 1968		5,1		43
Eigene Unter- suchungen		3,34		

Tab.14: Viskosität von normalem Blut

Die klinisch angiologische Bedeutung der beobachteten Viskositätsminderung unter Trental®-Infusion läßt sich bislang nicht abschätzen, weil die in vitro gewonnenen Meßwerte über die Viskositätseigenschaft des Blutes unter Vasodilantien in den einzelnen Gefäßabschnitten keine Aussage erlauben. Es ist aber denkbar, daß der Nachweis einer Viskositätsminderung unter bestimmten Vasodilantien einen neuen Aspekt in der Interpretation der Wirkung dieser Substanzen erlaubt.

6. Zusammenfassung

An 47 Versuchspersonen wurden Viskositätsmessungen vor und nach intravenösen Infusionen von Laevulose, Actihaemyl®, Dusodril®, Theokal®, Lamuran®, Trental® und Rheomacrodex® durchgeführt, die bei der konservativen Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen verwendet werden. Die Ergebnisse wurden in Beziehung gesetzt zu zwei Kontrollgruppen: eine, die keine Infusionen und eine andere, die Infusionen 5%iger Laevulose erhielt.

Es fand sich eine statistisch signifikante Viskositätsminderung sofort nach Infusionsende für Trental®, Laevulose®, Theokal® und Lamuran®, verglichen mit dem Null-Versuch. Eine Stunde nach Infusionsende fand sich eine statistisch signifikante Viskositätssenkung nur für Trental®, Fludilat® und Theokal®.

Beim Vergleich mit der Viskositätsminderung, die allein durch Laevuloseinfusionen erzielt wird, ergab sich in keinem Fall eine statistisch signifikante Viskositätsminderung.

Lediglich für Trental® ergab sich ein statistischer Trend.

Herrn Prof.Dr.G.A. N e u h a u s danke ich
für die Überlassung des Themas der vorlie-
genden Arbeit.

Besonders herzlich danke ich Herrn Dr.H.
H e i d r i c h für die mir jederzeit er-
wiesene Unterstützung bei der Arbeit und
für seine stete Bereitschaft, alle im Rahmen
dieser Arbeit aufgetretenen Probleme zu
diskutieren.

Herrn Prof.Dr.R. B a e t h k e danke ich
für die Unterstützung beim Erstellen der
statistischen Daten.

An dieser Stelle sei auch den Med.Techn.
Assistentinnen des Hämatologischen Labors
für ihre bereitwillige Hilfe bei den Be-
stimmungen der Hämatokrit-Werte gedankt.

7. Literaturverzeichnis

1. BAKER, R.J., W.C.SHOEMAKER, F.SUZUKI, R.J.FREEARK,
E.L.STROHL, J.CAREY
Low molecular weight dextran therapy in surgical
shock.
Arch.Surg. 89:373 (1964)
2. BAUMANN, J.C.
Über die unterschiedliche periphere Wirksamkeit
von BL 191 bei Patienten mit arteriellen Durchblu-
tungsstörungen und nicht eingeschränkter Durchblu-
tung im akuten Experiment.
In: BL 191-Trental® Symp. Frankfurt a.Main (1971)
3. BENDA, L. L.REDTENBACHER, A.SPIESS, Th.STEINBACH
Fibrinolytische Behandlung bei schwerer Angina
pektoris.
Deutsch.med.Wschr. 18:771 (1971)
4. BERGENTZ, S.E., L.E.GELIN, G.M.RUDENSTAM, B.ZEDER-
FELDT
The viscosity of whole blood in trauma.
Acta chir.scand. 126:289 (1963)
5. BERGHAUS, H., Th.SENGE
Erste klinische Erfahrungen mit Dusodril bei ar-
teriellen Verschlusskrankheiten.
Hippokrates 39:349 (1968)
6. BERNSTEIN, E.F., F.G.EMMINGS, G.C.MACKEY, A.CASTANEDA
R.L.VARCO
Effect of low molecular weight dextran on red blood
cell charge during extracorporeal circulation.
Trans.Amer.Soc.Artif.Intern.Organs 8:23 (1962)
7. BOLLINGER, A.
Vasodilatierende Medikamente.
Schweiz.med.Wschr. 97:1225 (1967)
8. BOLLINGER, A., E.LÜTHY
Blood viscosity and blood flow in the human forearm.
Helv.Med.Acta 34:255 (1968)

9. BOLLINGER, A., E. JENNY, E. LÜTHY
Vollblutviskosität bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten und ihre Beeinflussung durch niedermolekulares Dextran.
Klin. Wschr. 45:939 (1967)
10. BOLLINGER, A., H. J. SIMON, R. KÖHLER, E. LÜTHY
Wirkung von niedermolekulärem Dextran auf Blutviskosität und Extremitätendurchblutung.
Z. Kreislauf. Forsch. 57:456 (1968)
11. BRACHER, H.
Therapeutische Erfahrungen mit Dusodril - einem neuartigen Medikament zur Förderung der peripheren Durchblutung.
Der Landarzt 44:1324 (1968)
12. BREUER, H.
Wirkung eines eiweißfreien Extraktes aus Kälberblut auf den Kationentransport in Nierencortex-Schnitten.
Arzneim. Forsch. 12:667 (1962)
13. BURGMANN, J. O., E. FORSLIND, C. G. GROTH, H. G. R. THORSEN
Structural rheological properties of blood plasma.
3rd Europ. Conf. on Microcirculation, Bibl. anat. 7:399 (1964)
14. BURSH, G. H., N. P. de PASQUALE
Hematocrit, blood viscosity and myocardial infarction.
Amer. J. Med. 32:161 (1962)
15. BURTON, A. C.
Physical principles of circulatory phenomena: the physical equilibria of the heart and blood vessels.
In Handbook of physiology Abt. 2
Circulation, Bd. I, S. 91, Washington, D. C.
Amer. Physiol. Soc. 1962

16. CAESAR, K.
Blutverteilungsänderungen bei intraarterieller
Anwendung von BL 191.
In: Bl 191 Trental®-Symp. Frankfurt a.Main (1971)
17. CAREY, J.S.
Cardiovascular response to acute hemodilution.
J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 62:103 (1971)
18. CERNY, L.C., F.B.COOK, C.C.WALKER
Rheology of blood.
Amer.J.Physiol. 202:1188 (1962)
19. CHARM, S.
Viscometry of human blood for shear rates of 0-
100,000 sec⁻¹
Nature 206:617 (1965)
20. CHARM, S., G.S.KURLAND, W.McComis, C.TEJADA
Effect of a fatty meal on whole blood and plasma
viscosity.
J.appl.Physiol. 18:1217 (1963)
21. CHIEN, S.
Shear dependance of effective cell volume as
a determinant of blood viscosity.
Science 168:977 (1970)
22. CHIEN, S.
Present state of blood rheology.
In: Hemodilution. Theoretical and clinical application.
Int.Symp.Rottach-Eger
Karger, Basel 1972
23. CHIEN, S., S.USAMI, R.J.DELLENBACK, M.J.GREGERSEN
Blood viscosity. Influence of erythrocyte deformation.
Science 157:827 (1967) 1)

24. CHIEN, S., L.B.NAMINGA, M.M.GUEST, S.USAMI, M.J.GREGERSEN
Blood viscosity. Influence of erythrocyte aggregation.
Science 157:829 (1967) 2)
25. CHIEN, S., S.USAMI, R.J.DELLENBACH, M.J.GREGERSEN
Shear-dependent interaction of plasma proteins with
erythrocytes in blood rheology.
Amer.J.Physiol. 219:143 (1970) 1)
26. CHIEN, S., J.F.BERTLES, S.USAMI
Abnormal rheology of oxygenated blood in sickle
cell anemia.
J.clin.Invest. 49:623 (1970) 2)
27. CHIEN, S., R.J.DELLENBACH, C.A.BRYANT, S.USAMI
Comparative hemorrheology. Hematological implications
of species differences in blood viscosity.
Biorheology 8:35 (1971) 1)
28. CHIEN, S., S.A.LUSE, K.M.JAN, S.USAMI, L.H.MILLER,
H.FREMOUNT
Effects of macromolecules on the rheology and ultra-
structure of red cell.suspensions.
In: Ditzel and Lewis, Proc.6th Europ.Conf.on Micro-
circulation, p.29
Karger, Basel 1971, 2)
29. CHRISTMANN, W.
Eine neue gefäßwirksame Substanz: Naftidrofuryl
Med.Welt 20:1628 (1969)
30. COKELET, G.R.
The rheology of human blood (Sc.D.Thesis)
Cambridge, Mass: M.I.T. 1963
31. COLLINS, G.M., J.LUDBROOK
The rheology properties of low molecular weight
dextrans: Fact or fancy.
Amer.Heart.J 72:741 (1966)

32. COPLEY, A.L., L.C. KRCHMA , M.E. WHITNEY
Humoral Rheology. Viscosity studies and anomalous
low properties of human blood systems with heparin
and other anticoagulants.
J.Gen.Physiol. 26:49 (1942)
33. DEUTSCH, E.
Die Antikoagulantien in der Therapie der peripheren
arteriellen Durchblutungsstörungen.
Wien.Klin.Wschr. 76:151 (1964)
34. DIETMANN, K.
Die Förderung der Organdurchblutung durch Raubasin.
Arzneim.Forsch. 17:967 (1967)
35. DIGGS, L.W
Sickle cell crisis.
Amer.J.clin.Path. 44:1(1965)
36. DINTENFASS, L.
Thixotrophy of blood and proneness to thrombus
formation.
Circ.Res. 11:233 (1962) 1)
37. DINTENFASS, L.
Considerations of the internal viscosity of red
cells and its effect on the viscosity of whole blood.
Angiology 13:333 (1962) 2)
38. DINTENFASS, L.
Blood rheology in cardiovascular diseases.
Nature (London) 199:813 (1963)
39. DINTENFASS, L.
Molecular and rheological considerations of the
red cell membrane in view of the internal fluidity
of the red cell.
Acta haemat. 32:299 (1964) 1)

40. DINTENFASS, L.
Rheology of packed red blood cells containing hemoglobins A-A, S-A and S-S.
J.Lab.clin.Med. 64:594 (1964) 2)
41. DINTENFASS, L.
Viscosity and Clotting of blood in venous thrombosis and coronary occlusions.
Circ.Res. 14:1 (1964) 3)
42. DINTENFASS, L.
Viscosity of the packed red and white blood cells.
Exp.Molec.Path. 4:597 (1965)
43. DINTENFASS, L.
A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes.
Arch.intern.Med. 118:427 (1966)
44. DINTENFASS, L.
Blood rheology in pathogenesis of the coronary heart diseases.
Amer.Heart J. 77:139 (1969)
45. DINTENFASS, L., D.G.JULIAN, G.E.MILLER
Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusions and arterial thrombosis.
Amer.Heart J. 71:587 (1966)
46. DITZEL, J.
The nature of the intravascular erythrocyte aggregation in diseases with particular reference to diabetes mellitus.
Acta med.Scand. 152:372 (1955)

47. DITZEL, J., P. MOINAT
Changes in serum proteins lipoproteins and protein-bound carbohydrates in relation to pathologic alterations in the microcirculation of diabetic subjects.
J. Lab. clin. Med. 54:843 (1959)
48. DITZEL, J., H. O. BANG, N. THORSEN
Myocardial infarction and whole blood viscosity.
Acta med. Scand. 183:577 (1968)
49. DORMANDY, J. A.
Influence of blood viscosity on blood flow and the effect of low molecular weight dextran.
Brit. Med. J. 4:716 (1971)
50. DRAKE, C. T., D. F. MACALALA, C. J. LEWIS
The effect of low molecular weight dextran upon the blood flow during extracorporeal circulation.
J. Thorac. cardiovasc. Surg. 42:735 (1961)
51. DREIZEN, P.
Rheology of human blood studies on the flow of fresh venous blood and of citrated blood through tubing of diameters between 0,09 and 0,20 cm.
J. Clin. Invest. 41:2036 (1962)
52. EHRINGER, H.
Wirkung von Raubasin auf die kapazitiven Gefäße des Unterschenkels.
Intern. Symp. über vasoaktive Pharmakotherapie bei Durchblutungsstörungen. Wien 1968
53. EHRLY, A. M.
Wirkung von niedermolekulärem Dextran auf Erythrocytenaggregate bei Sludgephänomen.
Med. Klin. 61:989 (1966)

54. EHRLY, A.M.
Rheological changes due to fibrinolytic therapy.
In: Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application.
Int.Symp.Rottach-Egern 1971, p.289
Karger, Basel 1972
55. EISENBERG, S.
Changes in blood viscosity, hematocrit values,
and fibrinogen concentration in subjects with
congestive heart failure.
Circulation 30:686 (1964)
56. ERSLEV, A.J., J.ATWATER
Effect of mean corpuscular hemoglobin concen-
tration on viscosity.
J.Lab.clin.Med. 62:401 (1963)
57. FAHRÆUS, R., T.LINDQVIST
The viscosity of the blood in narrow capillary
tubes.
Amer.J.Physiol. 96:562 (1931)
58. FÖLDI, M., O.T.ZOLTÁN, J.PINKOVICH, I.GYÖRI
Das Verhalten des Hämatokritwertes bei einer ex-
perimentellen Lymphangiothrombophlebitis.
Arzneim.Forsch. 20:1633 (1970)
59. FONTAINE, L., M.GRAND, S.FOLTZER
Enregistrement kymographique des variations du
débit sanguin coronaire et périphérique par le
Rotamètre de Shippley-Wilson.
Thérapie 1213, XVIII;(1963)
60. FOWLER, N.O., J.C.HOLMES
Dextran exchange anemia and reduction in blood
viscosity in the heart lung preparation. With
an observation upon the action of ouabain in
anemic heart failure.
Amer.Heart J. 68: 204 (1964)

61. FRASHER, W.G., J.H. WAYLAND, S. SOBIN
Modified flow-out viscometry-apparent viscosity
after heparin.
3rd Europ. Conf. on Microcirculation. Jerusalem 1964.
Bibl. anat. 7:393, Karger, Basel 1965
62. FRASHER, W.G., H.J. MEISELMAN, J.H. WAYLAND
Viscometry of circulating blood in dogs.
I. heparin injection; II. platelet removal.
J. appl. Physiol. 25:751 (1967)
63. FULTON, G., B.R. LUTZ
Kinemicrography of living blood vessels.
Med. biol. III. 7:26 (1957)
64. GALLUZZI, N.J., R.E. de LASHMUTT, V.J. CONNELLY
Failure of anticoagulants to influence the viscosity of whole blood.
J. Lab. clin. Med. 64:773 (1964)
65. GELIN, L.E.
The significance of intravascular aggregation following injury.
Bull. Soc. Int. Chr. 18:4 (1959)
66. GELIN, L.E.
Disturbance of the flow properties of blood and its counteraction in surgery.
Acta chir. scand. 122:287 (1961)
67. GELIN, L.E.
Hämatorheologische Veränderungen bei Trauma.
Bibl. Hämat. (Basel) 16:67 (1963)
68. GELIN, L.E., O.K. THOREN
Influence of low viscous dextran on peripheral circulation in man; a plethysmographic study.
Acta chir. scand. 122:303 (1961)

69. GELIN, L.E., L.SÖLVELL, B.ZEDERFELDT
The plasma volume expanding effect of low viscous dextran and Macrodex.
Acta chir.scand. 122:309 (1961)
70. GILLINSON, P.J.jr., C.R.DAUWALTER, E.N.MERILL
A rotational viscometer using an A.C.torque to balance loop and air bearing.
Trans.Soc.Rheol. 7:319 (1963)
71. GILSDORF, U., F.NOBBE, R.HILD
Periphere Kreislaufwirkung des Raubasin.
Münch.med.Wschr. 109:2085 (1967)
72. GOLDSMITH, H.L.
The microrheology of red blood cell suspensions.
J.Gen.Physiol. 52:5 (1968)
73. GOLDSMITH, H.L., S.G.MASON
The microrheology of dispersions.
In: Eirich Rheology, vol.4, pp 85-250
Academic Press, New York 1967
74. GOLDSMITH, H.L.
Some model experiments in hemodynamics III. In A.L. Copley, Hemorheology S.237 Oxford-New York: Pergamon Press 1968
75. GOUSIOS, A., M.A.SHEARN
Effect of intravenous heparin on human blood viscosity.
Circulation 20:1063 (1959)
76. GROTH, C.G.
The effect of infused albumin and Rheomacrodex on factors governing the flow properties of the human blood.
Acta chir.scand. 131:290 (1966)

77. GROTH,C.G., B.LÖFSTRÖM
Conjunctival microscopy and erythrocyte sedimentation rate in assessment of erythrocyte aggregation in man.
Acta chir.scand. 128:1 (1964)
78. GUYTON,A.C., T.Q.RICHARDSON
Effect of hematocrit on venous return.
Circ.Res. 9:157 (1961)
79. HARDERS,H.
Der Conjunctival-Kältetest.
Klin.Wschr. 36:74 (1958)
80. HEIDRICH,H., D.BARCKOW, H.FRISIUS
Untersuchungen über den Einfluß von Actihaemyl auf den peripheren Widerstand und das Herzzeitvolumen.
Z.Kreisl.Forsch. 59:251 (1970)
81. HEIDRICH,H.
Grundlagen und Prinzipien der konservativen Therapie chronisch-arterieller Durchblutungsstörungen.
Der Internist 12:377 (1971)
82. HESS,H.
Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien.
Fortschr.Med. 88:833 (1970)
83. HESS,H.
Zur Pathogenese der arteriellen Durchblutungsstörungen.
Dtsch.Med.J. 5:340 (1972)
84. HOFFMEISTER,H.E., P.SCHLUNK
Über die Wirkung eines Blutextraktes auf den Herzmuskel des Hundes.
Arzneim.Forsch.(Drug Res.) 15:759 (1965)

85. IKUMASA, J.
Über die Einflüsse von Theo-Esberiven auf die
Blutgerinnung.
Gendai-no-Rinsho 19 (1968)
86. JAEGER, K.H., K.LEYBOLD, H.MITTENZWEI, H.J.STAUDINGER,
v.WALDSTÄTTEN, L.
Die Förderung der Zellatmung durch einen Blutextrakt.
Arzneim.Forsch. 15:750 (1965)
87. KAPPERT, A.
Klinische Erfahrungen mit einer neuen vasoaktiven
Substanz: Dusodril.
Z.Therap. 5:82 (1967)
88. KELLOGG, F., J.R.GOODMAN
Viscosity of blood in myocardial infarction.
Circ.Res. 8:972 (1960)
89. KNISELY, M.H., W.K.STRATMAN-THOMAS, T.S.ELLIOT,
E.H.BLOCH
Knowlesi malaria in monkeys.
Angiology 15:411 (1964)
90. KÖHLER, M.
Über die Wirkung von BL 191 auf den peripheren
Blutstrom unter akuten und chronischen Versuchs-
bedingungen.
In: BL 191 Trental®-Symp. Frankfurt a.M. 1971
91. KONTTINEN, A., T.SOMER
Effect of muscular exercise on plasma viscosity
in correlation with postprandial triglyceridemia.
J.appl.Physiol. 18:991 (1963)
92. KROEGER, A., N.HEISIG, H.HARDERS
Rheologische Aspekte der Blutströmung in Capilla-
ren bei Lipämie.
Klin.Wschr. 48:723 (1970)

93. KURLAND, G.S., S.BROWN, P.TONSIGNANT, S.CHARM
Studies of blood flow in a living vessel.
(Abstract)
Biorheol. 4:97 (1967)
94. LEE, W.H.jr., KRUMHAAR, D., E.W.FONKALSRUD,
O.A.SCHEIDE, J.V.MALONEY
Denaturation of plasma proteins as a cause of
morbidity and death after intracardial operations.
Surgery 50:29 (1961)
95. LEWIS, D.H., J.SANDEGARD, J.KUTTI, J.GELIN
Normovolemic hemodilution in polycythemia.
Observations on capillary flow and capillary
transport in skeletal muscle.
In: Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical
Application.
Int.Symp.Rottach-Egern 1971, p.66
Karger, Basel 1972
96. LONG, D.M., L.SANCHEZ, R.L.VARCO, L.W.LILLEHEI
The use of low molecular weight dextran and serum
albumin as plasma expanders in extracorporeal cir-
culation.
Surgery 50:12 (1961)
97. MAHLER, F., A.BOLLINGER
Wirkung intravenöser Gaben von Raubasin auf die
Fußdurchblutung bei Patienten mit arteriellen
Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten.
Praxis 59:97 (1970)
98. MAYER, G.S.
Blood viscosity in healthy subjects and patients
with coronary heart disease.
Canad.med.Ass.J. 91:951 (1964)
99. MAYER, G.S., O.KISS
Blood viscosity and in vitro anticoagulants.
Amer.J.Physiol. 208:795 (1965)

100. MEISELMAN, H.J.
In vivo viscometry: Effect of hemodilution.
In: Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application.
Int.Symp.Rottach-Egern 1971, p.143
Karger, Basel 1972
101. MERILL, E.W.
Rheology of blood.
Physiol.Rev. 49:863 (1969)
102. MERILL, E.W., R.E.WELLS jr.
Flow properties of biological fluids.
Appl.mechan.Rev. 14:663 (1961)
103. MERILL, E.W., G.C.COKELET, A.BRITTEN, R.E.WELLS jr.
Non-Newtonian rheology of human blood-effect of fibrinogen deduced by "substraction".
Circ.Res. 13:49 (1963)
104. MERILL, E.W., E.R.GILLILAND, W.G.MARGETTS, F.T.HATCH
Rheology of human blood and hyperlipemia.
J.appl.Physiol. 19:493 (1964)
105. MERILL, E.W., W.G.MARGETTS, G.R.COKELET, A.BRITTEN, E.W.SALZMAN, R.B.PENELL, M.MELIN
Influence of plasma proteins on the rheology of human blood.
In: Proc.Fourth Intern.Congr.Rheology.Part 4.
Ed by Copley, A.L. Wiley-Interscience, New York
p.601 (1965) 1)
106. MERILL, E.W., E.R.GILLILAND, W.G.MARGETTS, G.R.COKELET
The casson equation and rheology of blood near zero shear.
In: Proc.Fourth Intern.Congr.Rheology.Part.4.
Ed by Copley, A.L. Wiley-Interscience, New York
p.155 (1965) 2)

107. MERILL,E.W., A.M.BENIS, E.R.GILLILAND, T.K.SHERWOOD,
E.W.SALZMAN
Pressure-flow relations of human blood in hollow fibers
at low flow rates.
J.appl.Physiol. 20:954 (1965) 3)
108. MERILL,E.W., E.R.GILLILAND, S.T.LEE, E.W.SALZMAN
Blood rheology: effect of fibrinogen deduced by
addition.
Circ.Res. 18:437 (1966)
109. MERILL,E.W., C.S.CHENG, G.A.PELLETIER
Yield stress and endogenous fibrinogen.
J.appl.Physiol. 26:1 (1969)
110. MÜLLER,H.E.
Über eine Nebenwirkung von Herzglykosiden auf die
Viskosität des Blutes.
Blut 10:56 (1964)
111. PEDERSEN,T., E.PERSSON
The viscosity of the blood in coronary occlusion.
Cardiologica (Basel) 51:283 (1967)
112. PIROFSKY,B.
The determination of blood viscosity in man by a
method based on Poiseuille's law.
J.clin.Invest. 32:292 (1953)
113. PRINGLE,R., D.N.WALDER, J.P.WEAVER
Blood viscosity and Reynaud's disease.
Lancet 1:1086 (1965)
114. QUADBECK,G.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Beeinflussung
der zentralnervösen Ernährungsstörungen durch Sol-
coseryl.
Österr.Monatsh.ärztl.Fortbildung, Sonderheft:Probleme
der Sauerstoffutilisation 1964:49

115. QUADBECK, G., B. CLAVER, G. MINET
Einfluß von Stimulantien und Antidepressiva auf das
Höhen-EEG der Ratte.
Arzneim.Forsch. 14:563 (1964)
116. RAND, P.W., E. LACOMBE, H.E. HUNT, W.H. AUSTIN
Viscosity of normal blood under normothermic and
hypothermic conditions.
J.appl.Physiol. 19:117 (1964)
117. REEMTSMA, K., O. CREECH
Viscosity studies of blood, plasma and plasma
substitutes.
J.thorac.cardiovasc.Surg. 44:674 (1962)
118. REICHEL, H.
Tierexperimentelle Erfahrungen mit Blutextrakten.
Therapiewoche 15:55 (1965)
119. REICHEL, H., Ch. WEISS, H.P. LEICHTWEISS
Die Wirkung eines Blutextraktes auf die Sauerstoff-
aufnahme isolierter künstlich perfundierter Nieren
und Skelettmuskeln der Ratte.
Arzneim.Forsch. 15:756 (1965)
120. REIS, A., H. MÜLLER
Kugelfallviskosimeter zur schnellen automatischen
Bestimmung der Viskosität kleiner Flüssigkeits-
mengen insbesondere von Blut als Funktion von
Zeit und Temperatur.
Elektromedizin 10:85 (1965)
121. REPLOGLE, R.L., H. KUNDLER, R.E. GROSS
Studies on the hemodynamic importance of blood
viscosity.
J.thorac.cardiovasc.Surg. 50:658 (1965)

122. REPLOGLE, R.L., H.J. MEISELMAN, E.W. MERILL
Clinical implications of blood rheology studies.
Circulation 36:148 (1967)
123. RICHARDSON, T.Q., A.C. GUYTON
Effect of polycythemia and anemia on cardiac
output and other circulatory factors.
Amer. J. Physiol. 197:1167 (1959)
124. ROSENBLATT, G., J. STOKES, D.R. BASSET
Whole blood viscosity, hematocrit and serum lipid
levels in normals and in patients with coronary
heart disease.
Circulation 30:3 (1964)
125. ROTH, W., S.R. RICH
A new method for continuous viscosity measurements:
general theory of the ultraviscon.
J. appl. Physics. 24:940 (1953)
126. SACHTLEBEN, P., G. RUTHENSTROTH-BAUER
Agglutination and the electrical surface potential
of red blood cells.
Nature 192:982 (1961)
127. SCHÄFER, G., W. LAMPRECHT
Zur Wirkung von Blutextrakten auf die Mitochondrien-
atmung und die oxydative Phosphorylierung.
Arzneim. Forsch. 15:757 (1965)
128. SCHENK, W.G., N.A. DELIN, E. DOMANIG, P. HAHNLOSER,
R.K. HOYT
Blood viscosity as a determinant of regional
blood flow.
Surg. 89:783 (1964)
129. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., R. WELLS
Fluid drop-like transition of erythrocytes under
shear.
Science 165:288 (1969)

130. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., P. GAETHGENS, H. HIRSCH
On the shear rate dependence of red cell aggregation
in vitro.
J.clin.Invest. 47:1447 (1968)
131. SCHMID-SCHÖNBEIN, H., J. GOLDSTONE, R. E. WELLS
Fließeigenschaften des Blutes und deren Beeinflussung
durch Infusionslösungen.
Anaesth. Wiederbel. 48:49 (1970)
132. SCHÜTZ, R. M., H. KRAMER
Das Verhalten der Extremitätendurchblutung unter
intravenösen Raubasin-Infusionen.
Med. Welt 22:554 (1971)
133. SCHWABE, H. K.
Experimentelle Untersuchungen mit einem eiweißfreien
Extrakt aus Vollblut von Kälbern mit hoher RES-Aktivität.
Arzneim. Forsch. 16:364 (1966)
134. SEGEL, N., J. M. BISHOP
Circulation in patients with chronic bronchitis
and emphysema at rest and during exercise with
special reference to the influence of changes in
blood viscosity and blood volume on the pulmonary
circulation.
J.clin.Invest. 45:1555 (1966)
135. SKOVBOG, F., V. NIELSEN, J. SCHLICHTKRULL, J. DITZEL
Blood viscosity in diabetic patients.
Lancet 1:129 (1966)
136. SOLTI, F.
Die Wirkung von Bencyclan auf die Blutdurchströmung
der Extremitäten.
Arzneim. Forsch. 16a:1338 (1970)
137. SOMER, T.
The viscosity of blood, plasma and serum in dys- and
paraproteinemias.
Acta med. Scand. suppl. 456 Vol. 180 (1966)

138. STRUMIA, M.M., M. PHILLIPS
Effect of red cell factors on the relative viscosity of whole blood.
Amer.J.clin.Path. 39:464 (1963)
139. SWANK, R.L.
Effects of fat on blood viscosity in dogs.
Circ.Res. 4:579 (1956)
140. SWANK, R.L.
Blood viscosity in cerebrovascular disease.
Neurology 9:553 (1959)
141. SZEKERES, L.
Die hämodynamische Wirkung von Bencyclan.
Arzneim.Forsch. 10a:1362 (1970)
142. TAYLOR, M.G.
The influence of the viscous properties of blood and the arterial wall upon the input impedance of the arterial system.
In: Hemorheology, Copley, A.L., p.143,
Oxford-New York. Pergamon Press 1968
143. THOM, R.
Möglichkeiten und Probleme bei der automatischen Bestimmung von Zellzahl und Zellpackungsvolumen.
In: Technicon Symp. 70 Bad Homburg v.d.H.
Januar 1970
144. THORSEN, G., H. HINT
Aggregation, sedimentation and vascular sludging of erythrocytes.
Acta chir.scand.suppl.154 (1950)
145. USLENGHI, E.
Rheologic aspects in chronic cor pulmonale.
Z.Kreisf.Forsch. 56:158 (1967)

146. VÖLKER, R., K.EICHLER
Side effects of diuretics on rheodynamics and
blood coagulation.
Dtsch.Med.Wschr. 90:2150 (1965)
147. WALKER, C.H.M., T.F.MACKINTOSH
The treatment of hyperviscosity syndromes of the
newborn with hemodilution.
In: Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical
Application.
Int.Symp.Rottach-Egern 1972, p.271
Karger, Basel 1972
148. WATSON, W.C.
Lipaemia, heparin and blood viscosity.
Lancet II:366, 1957
149. WAYLAND, H.
Rheological measurements applicable to the micro-
circulation.
Bibl.anat.(Basel) 5:33 (1965)
150. WELLS, R.E.jr.
Mechanisms of action of low molecular weight dextran
upon the blood viscosity during flow stasis.
J.clin.Invest. 43:1248 (1964) 1)
151. WELLS, R.E.jr.
Rheology of blood in the microvasculature.
New Engl.J.Med. 270:832 (1964) 2)
152. WELLS, R.E.jr.
The effects of plasma proteins upon the rheology
of blood in the microcirculation.
In: Proc.Fourth Intern.Congr.Rheology.Part 4.
Ed by Copley, A.L., Wiley-Interscience,
New York p.431 (1965)
153. WELLS, R.E.jr., E.W.MERILL
The variability of blood viscosity.
Amer.J.Med. 31:505 (1961)

154. WELLS,R.E.jr., E.W.MERILL
Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships.
J.clin.Invest. 41:1591 (1962)
155. WELLS,R.E.jr., R.DENTON, E.W.MERILL
Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer.
J.Lab.clin.Med. 57:646 (1961)
156. WELLS,R.E.jr., E.W.MERILL, H.GABELNICK, C.S.DRAPER, P.J.GILLISON jr., C.R.DAUWALTER
Shear rate dependence of viscosity of blood. Interaction of red cell and plasma proteins.
Trans.Soc.Rheol. 6:19 (1962)
157. WELLS,R.E.jr., P.J.COX, A.A.SHAHRIARI
Effects of pH and osmolality upon blood viscosity.
Clin.Res. 11:176 (1963)
158. WELLS,R.E.jr., T.H.GAWRONSKI, P.J.COX, R.D.PERERA
Influence of fibrinogen on flow properties of erythrocyte suspensions.
Amer.J.Physiol. 207:1035 (1964)
159. WETTERER,E., Th.KENNER
Grundlagen der Dynamik des Arterienpulses
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968, S.306
160. WEZLER,K.
Diskussionsbeiträge.
Ringelh.Biol.Umsch. 21:383 (1966)
161. WHITMORE,R.L.
The dynamics of blood flow in capillaries.
In: Hemorheology, Copley,A.L., p.77,
Oxford-New York, Permagon Press 1968

162. WHITTAKER, S.R.F., F.R. WINTON
The apparent viscosity of blood flowing in the isolated hind limb of the dog and its variation with corpuscular concentration.
J. Physiol. 78:339 (1933)
163. WIDMER, L.K., P. WAIBEL
Arterielle Durchblutungsstörungen in der Praxis.
Hans Huber, Bern und Stuttgart (1965)
164. YAO, S.T., W.C. SHOEMAKER
Plasma and whole blood viscosity changes in shock and after dextran infusion.
Ann. Surg. 164:973 (1966)
165. ZAHLER, P.
Comparative studies of the effect of the plasma substitute solution Physiogel on the blood.
Helv. chir. Acta 33:348 (1966)

Lebenslauf

- 29.9.1943 in Posen geboren als zweites von drei Kindern des Pfarrers Karl Luttenberger und der Gymnastiklehrerin Amalie Ott.
- 1950 - 1963 Besuch der Volksschule und Oberrealschule in Neustadt an der Aisch
- 17.7.1963 Reifeprüfung
- 1963 - 1964 Studium der Neuphilologie an der Universität Würzburg
- 1964 - 1970 Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin
- 12.3.1971 Staatsexamen
- 1971 - 1972 Tätigkeit als Medizinalassistentin am Klinikum Westend und am Städtischen Krankenhaus Moabit
- November 1972 Approbation

